Einwirkung von anorganischen Säurechloriden

auf

3- und 5-Pyrazolone, sowie auf Isoxazolone.

Von einer hohen philosophischen Fakultät

der

Grossherzoglich Mecklenb. Landes-Universität zu Rostock

am 28. Februar 1902

gekrönte Preisschrift

von

Carl Mayer

aus Bayreuth.

Motto:

Die Chemie führt den Menschen ein in das Reich der stillen Kräfte, durch deren Macht alles Entstehen und Vergehen auf der Erde bedingt ist, auf deren Wirkung die Hervorbringung der wichtigsten Bedürfnisse des Lebens und des Staatskörpers beruht.

(Justus von Liebig.)

ROSTOCK.

Carl Boldt'sche Hof-Buchdruckerei.

1903.

Referent: Herr Prof. Dr. **A. Michaelis.**

Seiner teuren Mutter

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

vom Verfasser.

Einleitung.

In der organischen Chemie hat im Verlaufe der letzten Jahrzehnte ein Arbeitsfeld hervorragende Bedeutung gewonnen, welches sehr nahe Beziehungen zu den beiden grossen Hauptabschnitten der Chemie der Kohlenstoffverbindungen — der aliphatischen und aromatischen Reihe — besitzt und daher gewissermassen als Bindeglied beider angesehen werden darf. Es umfasst in täglich wachsender Zahl die mannigfaltigsten chemischen Gebilde, denen Ringskelette zu Grunde liegen, welche sich aus Atomen verschiedener Elemente zusammensetzen und benennt sich deshalb: „Die Chemie der heterocyclischen Ringe."

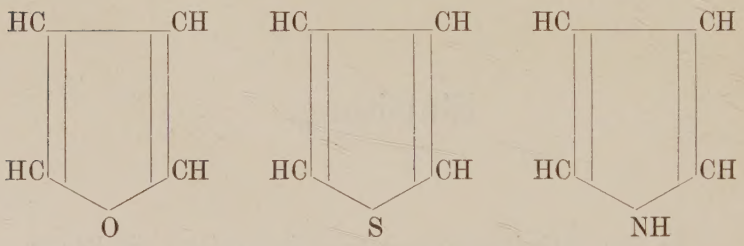
Aus der grossen Zahl ihrer Unterabteilungen tritt hinwiederum eine Körperklasse besonders in die Erscheinung und ist seit Jahren Gegenstand eingehender Untersuchungen geworden, sowohl von Seiten des Chemikers wie Physiologen; sie umfasst „die Gruppe der Azole".

Azole benennen sich jene heterocyclischen Verbindungen, welche einen fünfgliedrigen stickstoffhaltigen Ring besitzen, dem ausserdem noch ein zweiwertiges Radikal, wie Sauerstoff, Schwefel, Selen, Imin (NH), als Konstituenten angehören können.

Die Zahl dieser Ringe ist heute schon auf etwa zwanzig angewachsen, die Menge der theoretisch denkbaren Verbindungen steigt hingegen ins Ungemessene.

Sie sind aber sämtlich auf drei Grundformen zurückführbar, welche die Namen

Furan: Thiophen: Pyrrol:



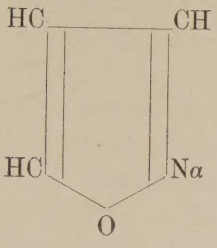
erhalten haben. In den bezüglichen unter die Gruppe der Azole fallenden Ableitungen ist nun eine Methingruppe durch dreiwertigen Stickstoff ersetzt. Erfolgt dieser Ersatz (A) in α-Stellung, so gelangt man unter Zugrundelegung des Furans zu den Isoxazolen oder Furo-α-monazolen, bei einem solchen des Thiophens zu den Thio-α-manozolen während aus dem Grundcharakter des dritten Körpers Pyrrol: die Pyrazole oder Pyrro-α-monazole hervorgehen.

Der Eintritt von Stickstoff kann aber ebenso (B) in β-Stellung erfolgen; man erhält dann aufgebaut auf den gleichen Grundkörpern die analogen:

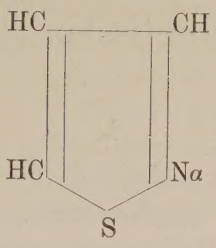
Oxazole oder Furo-β-monazole, bez. Thiazole oder Thio-β-monazole, endlich Glyoxaline oder Pyrro-β-monazole.

A.

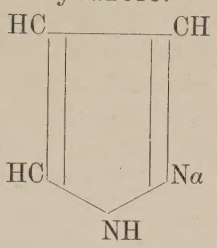
Isoxazole:



Thio-α-monazole:

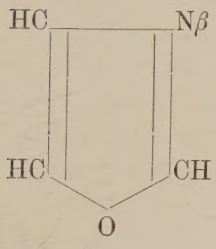


Pyrazole:

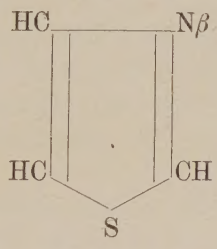


B.

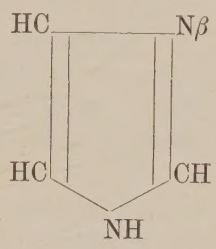
Oxazole:



Thiazole:



Glyoxaline:



Das vorliegende Arbeitsthema verlangt auf dem Gebiete der

Pyrazole bezw. Pyrazolone, und Isoxazole bezw. Isoxazolone

liegende Untersuchungen.

„Die Einwirkung von Phosphoroxychlorid und anderen ähnlichen anorganischen Chloriden auf 3- und 5-Pyrazolone, sowie auf Isoxazolone ist zu untersuchen und insbesondere festzustellen, ob vermittelst der im ersteren Falle sich wahrscheinlich bildenden Chlorderivate dem Antipyrin ähnliche Körper erhalten werden können.“

Theoretischer Teil.

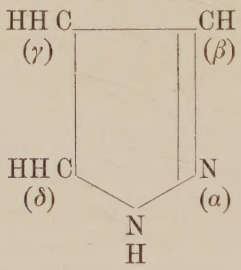
I.

Ich wende mich zunächst zu den:

„Pyrazolonen“.

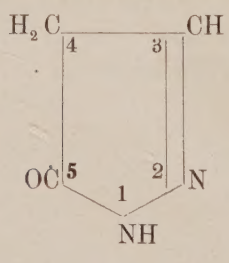
Lagert man an das Pyrrol in Stellung γ, δ der Formel je ein Wasserstoffatom an, so gelangt man zu den:

„Pyrazolinen“.

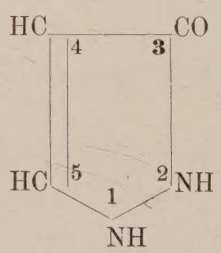


Ersetzt man in δ-Stellung zwei Wasserstoffatome durch ein Sauerstoffatom, so tritt man in das Bereich der „Pyrazolone“ ein, und zwar sind es im vorliegenden Falle die 5-Pyrazolone; andererseits kann eine Wasserstoffaddition auch in β, α-Stellung erfolgen, es würde dann ein Pyrazolin entstehen, von welchem sich 3-Pyrazolone ableiten.

I. 5-Pyrazolone
(gewöhnliche Pyrazolone):



II. 3-Pyrazolone
(Isopyrazolone):



Knorr[1] hat diese Bezeichnung im Jahre 1887 zur Annahme empfohlen, um Verwirrungen auf dem rasch anwachsenden Pyrazolongebiete vorzubeugen, zumal auf demjenigen der 3-Pyrazolone bereits eine abweichende Nomenclatur aufgetreten war. Untersuchungen über die Verschiedenheit des 1-Phenyl 5-pyrazolon und des 1-Phenyl 3-pyrazolon gaben hiezu vor allem den Anstoss und charakterisierten dieselben als scharf getrennte Gruppen. — Ruhemann[2] darf als der eigentliche Entdecker des typischen Pyrazolons bezeichnet werden, das er im Jahre 1894, also verhältnismässig lange nach dem Bekanntwerden des ersten Pyrazolonderivates aus 4-Pyrazolonkarbonsäure durch Eintragen in kochendes Wasser gewann, wobei sich Kohlensäure abspaltete.

Die unter beide Gruppen fallenden Pyrazolone schied man wieder in Methyl- und Phenylpyrazolone, welche andererseits auch zusammen in einer Verbindung aufzutreten vermögen.

Das erste Pyrazolonderivat — ein 5-Pyrazolon — war schon im Jahre 1883 von L. Knorr entdeckt und durch Kondensation von Phenylhydrazin und Acetessigester dargestellt worden[3]. Er belegte es anfänglich mit dem Namen: „Oxymethylchinizin".

Dieses späterhin als 1-Phenyl 3-methyl 5-pyrazolon bezeichnete Produkt ist von allen bisher entdeckten Pyrazolonen am gründlichsten studiert. Durch seine engen Beziehungen zum therapeutisch berühmt gewordenen Antipyrin ist dieser überaus reaktionsfähige Körper von grundlegender Bedeutung geworden.

Unbekannter sind hingegen die 3-Pyrazolone, deren Kenntnis wir hauptsächlich Knorrs, Lederers und Stolz

---

[1] Knorr, Ann. d. Ch. 238 p. 137.

[2] S. Ruhemann, Ber. d. d. ch. G. 27 p. 1662.
S. Ruhemann u. Morell, Ber. d. d. ch. G. 28 p. 987.

[3] L. Knorr, Ber. d. d. ch. G. 16 p. 2597.
„ Ber. d. d. ch. G. 17 p. 546.
„ Ann. d. Ch. 238 p. 137.

bahnbrechenden Versuchen, wie auch den Arbeiten von Harries u. Loth u. a. zu verdanken haben. Während Zugänglichkeit und Ausbeute bei dem weitaus grössten Teile der 5-Pyrazolone nichts zu wünschen übrig lässt, stösst man bei den 3-Pyrazolonen auf ein gegenteiliges Verhalten. Man hat es hier vielfach teils mit zeitraubenden und oft kostspieligen Darstellungen, deren technischer Ausbuteerfolg hin und wieder durch Fabrikgeheimnisse gesichert zu sein scheint, teils mit Vorschriften zu tun, welche sich, obwohl verhältnismässig leicht zugänglich, zu Arbeiten im grösseren Stile in der vorliegenden Fassung nicht eignen. Ich habe mehrere dieser Darstellungsmethoden von 3-Pyrazolonen eingehender studiert; eine Einzelbesprechung derselben an dieser Stelle würde jedoch zu weit führen, weshalb ich nur kurz auf die Pyrazolonlitteratur verweise, welche mir hierbei als Führer diente.[4]

Die Untersuchungen von Stolz im Jahre 1897[5] welche Kondensationen von Acetessigester mit Acetyl-, Formyl- und Benzoyl-phenylhydrazin zum Ausgangspunkte hatten, lieferten die Grundlage zu meinen Arbeiten auf dem 3-Pyrazolongebiete.

Stolz erhielt das 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon statt in 2-Stellung acylierter Pyrazolone. Eine Umarbeitung dieser Methoden zu Darstellungsmethoden für 3-Pyrazolone erfolgte von seiner Seite nicht, weil dieselbe seinen damaligen Zwecken ferne lag.

Ich unterzog mich nun dieser Aufgabe, da der Besitz eines möglichst einfachen und ausbeutereichen Verfahrens für die erfolgreiche Durchführung meiner Arbeit von wesentlicher Bedeutung war und deshalb zur zwingenden Notwendigkeit wurde. Die diesbezüglichen Studien waren von Erfolg begleitet und führten zur Ausarbeitung zweier Verfahren, welche eine in jeder Hinsicht vorteilhafte Ge-

---

[4] cf. Zusammenstellung der 3-Pyrazolonlitteratur am Schlusse dieser Abhandlung über Pyrazolone.

[5] Stolz, Journ. f. pr. Ch. 55 [2] p. 164.

winnung des 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolons, sowie eine rasche Förderung meiner Versuche gewährleistet haben. Dieselben setzten mich insbesondere in den Stand, die wichtigen Resultate, welche innerhalb der letzten Jahre auf dem 5-Pyrazolongebiete zu Tage traten, auch auf dem 3-Pyrazolongebiete aufzusuchen und damit einen Weg zu ebnen, welcher der Forschung einen leichteren Eintritt in dieses interessante Gebiet gewährt als bisher. Leicht durchführbar und ergiebig gestatten sie weiterhin auch ein Arbeiten im grösseren Massstabe, wobei allerdings, zumal bei Ausserachtlassung einiger Kautelen, Ausbeuteverluste nicht zu vermeiden sein werden.

Das entstehende 3-Pyrazolon ist nahezu rein und die gebildeten Nebenprodukte beeinflussen den Darstellungsgang nur sehr wenig. Einen weiteren Vorteil bildet im Gegensatze zu allen anderen Verfahren die Kürze der Zeit einerseits, innerhalb welcher sich die Ausführung erledigt, — bei raschem Arbeiten durchschnittlich 1—1½ Stunden — andererseits der Vorzug der Billigkeit, zwei Faktoren, welche das obige 3-Pyrazolon bezüglich der Leichtdurchführbarkeit der Darstellung dem entsprechenden 5-Pyrazolon näher bringen.

An dieser Stelle sei mir nun noch gestattet, die rein theoretische Seite beider Methoden zu streifen, da es bisher in vielen Fällen noch nicht mit Sicherheit gelungen ist, die stattfindenden Vorgänge in das Gewand eines chemischen Prozesses zu kleiden.

Ich möchte hiebei nicht unerwähnt lassen, dass ich von den drei oben aufgeführten Stolz'schen Synthesen auf den gütigen Rat des geschätzten Herrn Autors hin[6] zuerst diejenige wählte, der das *β*-Monobenzoylphenylhydrazin zu Grunde liegt.

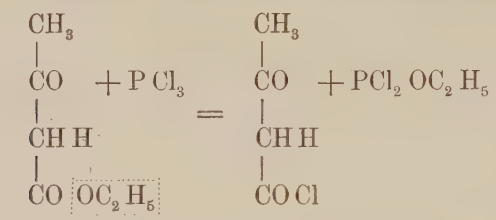
Von dieser ausgehend, gelangte ich — vorläufig kurz gesagt — nach durch Phosphortrichlorid direkt vermittelter

[6] Ich statte diesem Herrn für seine liebenswürdigen Mitteilungen auch an dieser Stelle nochmals meinen besten Dank ab.

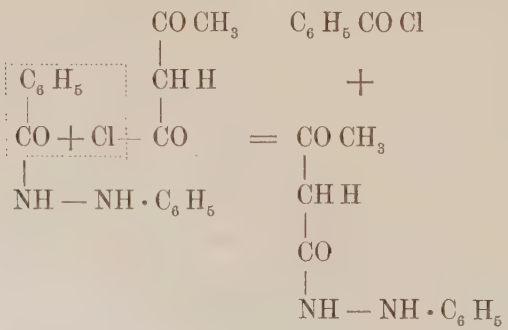
Kondensation mit Acetessigester zum 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon. Das in Reaktion tretende Phosphortrichlorid halte ich für einen die 3-Pyrazolonbildung in erster Linie begünstigenden Faktor, bezw. Träger des ganzen Prozesses.

Der Verlauf dieser chemischen Einwirkung dürfte in folgende Phasen zu gliedern sein:

I. Phosphortrichlorid gibt Chlor an Acetessigester ab; intermediär erfolgt die Bildung von Acetessigsäurechlorid:

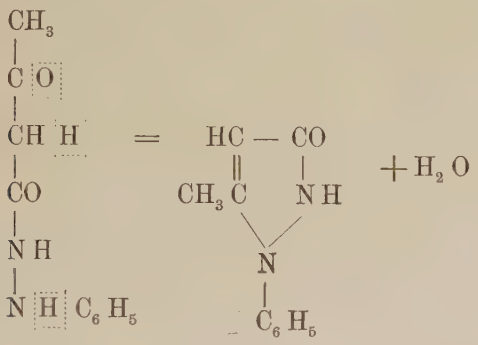


II. Bei Kondensation mit Acetessigsäurechlorid spaltet sich im Verlaufe der fortschreitenden Reaktion die Benzoylgruppe als am Geruche deutlich wahrnehmbares Benzoylchlorid ab, indem gleichzeitig Acetessigsäurephenylhydrazid (als hypothetischer Körper) entsteht. Dasselbe ist ganz verschieden von dem Nef'schen Acetessigesterphenylhydrazid (Ann. d. Chem. 266, 70).



III. Es erfolgt unter dem weiteren, die gewünschte Richtung des Prozesses begünstigendem Einflusse von Phos-

phortrichlorid der Ringschluss unter Wasserabspaltung und Bildung von 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon.



Eine Nebenreaktion wird durch das abgespaltene Wasser verursacht, indem ein Teil des gebildeten Benzoylchlorides in Salzsäure und Benzoesäure vom Smp. 120° zerlegt wird, ein Vorgang, welchen die beim Prozesse auftretende Wärme begünstigt und ein kurzes Kochen des in viel salzsäurehaltigem Wasser gelösten syrupösen Produktes vervollständigt.

$$C_6H_5CO\boxed{Cl+H}OH = HCl + C_6H_5COOH$$

Beide Körper wurden nachgewiesen.

IV. Die isolierten Nebenprodukte sind ausser den eben genannten noch Dibenzoylphenylhydrazin Smp. 178°, das durch Einwirkung des Benzoylchlorids auf noch unzersetztes Monobenzoylphenylhydrazin in nicht unerheblichen wechselnden Mengen entsteht, sowie in Lösung befindliche phosphor- und phosphorigsaure Salze. Daneben treten einige untergeordnete Zersetzungsprodukte auf; 1-Phenyl 3-methyl 5-pyrazolon habe ich unter diesen nicht nachweisen können.

Die Bildung von 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon aus *β*-Acetylphenylhydrazin spielt sich in den Hauptpunkten ganz gleichartig ab; es wird lediglich an Stelle von Ben-

zoylchlorid das Acetylchlorid bezw. Essigsäure und Salzsäure abgespalten.

Ich stellte nunmehr grössere Mengen des 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolons dar, um dasselbe vorerst auf sein Verhalten gegen Säurechloride: Phosphoroxy- und -pentachlorid zu prüfen und später eventuell Derivate der zu erwartenden Produkte zu gewinnen.

Bevor ich jedoch zur Besprechung dieser Versuche übergehe, möchte ich der Uebersichtlichkeit wegen in kurzen Umrissen einen geschichtlichen Ueberblick einfügen, welcher die bisher an 5-Pyrazolonen versuchten und vollzogenen Einwirkungen von Säurechloriden, sowohl organischer wie anorganischer Art in einigen Hauptdaten vor Augen führt.

Die ersten Beobachtungen über die Einwirkung von Säurechloriden auf 1-Phenyl 3-methyl 5-pyrazolon wurden von Nef[7] publiziert. Es waren Mitteilungen über Versuche mit

organischen Säurechloriden.

Nef brachte Benzoylchlorid einerseits mit Pyrazolonsilber, andererseits mit einer alkalischen Lösung von 1-Phenyl 3-methyl 5-pyrazolon selbst in Reaktion, wobei er die Bildung eines 1-Phenyl 2-benzoyl 3-methyl 5-pyrazolons vom Smp. 75° beobachtete und damit in ein viel bearbeitetes und umstrittenes Gebiet eintrat [7].

Weiter stellte er ein 1-Phenyl 2,4-dibenzoyl 3-methyl 5-pyrazolon Smp. 157° dar, das er teils direkt aus Phenylmethylpyrazolon, teils aus dem oben genannten Monobenzoylderivat bei starkem Erhitzen mit überschüssigem Benzoylchlorid und Zusatz von verdünnter Natronlauge gewann.

Eine dritte Verbindung: 1-Phenyl 3-methyl 4-benzoyl 5-pyrazolon Smp. 99° isolierte er aus der alkoholischen Lösung des Dibenzoylderivates durch Kochen derselben mit überschüssigem, alkoholischem Kali. Er löste die alkoholbefreite

[7] Nef, Ann. d. Ch. 266 p. 125.
F. Stolz, Journ. f. pr. Ch. 55 [2] p. 145.

Masse im Wasser und fällte besagten Körper durch verdünnte Schwefelsäure aus.

Knorr[8] fand den Smp. später zu 116—117°, während ihn Michaelis und Bender[8] zu 102° angaben.

Gleichzeitig mit Nef isolierte ohne Kenntnis der Nef'schen Arbeiten und auf andere Art R. Himmelbauer[9] das erstgenannte Produkt.

Hieran schlossen sich Untersuchungen, welche der Auffassung Nefs teils beipflichteten, teils dieselbe zu erschüttern suchten oder schwankend waren[9]. Das Material zu diesen Beweisführungen lieferten auch noch andere Säurechloride, wie das Acetylchlorid (1-Phenyl 2-acetyl 3-methyl 5-pyrazolon; Diacetyl bisphenylmethylpyrazolon[10], Dibenzoyl Bisphenylmethylpyrazolon[10]), sowie Benzolsulfonsäure (Dibenzolsulfon-bisphenylmethylpyrazolon[10]), Chlorkohlenoxyd u. a. m. Dieser letztgenannte Körper, mit dessen Studium sich R. Himmelbauer im Jahre 1896[9] beschäftigte, bildet gewissermassen einen Übergang zur Reihe

anorganischer Säurechloride,

aus deren Wechselwirkung mit Pyrazolonen neue Körper und Körperklassen hervorgegangen sind. R. Himmelbauer brachte das Chlorkohlenoxyd mit dem technischen Pyrazolon in Reaktion, wobei er zu einem

4-Carbo-Bis 1-phenyl 3-methyl 5-pyrazolon oder Carbophenylmethylpyrazolon

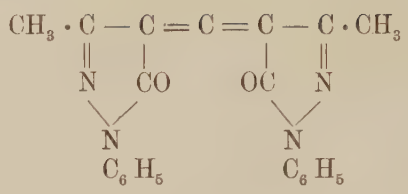
---

[8] L. Knorr, Ber. d. d. ch. Ges. 28 p. 705 Anmerkg.
A. Michaelis u. Bender, Ber. d. d. chem. Ges. 36, p. 524, Anmerkg. 1.

[9] R. Himmelbauer, Journ. f. pr. Ch. 54 [2] p. 177, sowie Inaug.-Diss. Rostock 1896.
v. Rothenburg, Journ. f. pr. Ch. 51 [2] p. 161.
L. Knorr, Ann. d. Ch. 238 p. 168.
„ u. Rabe, Ann. d. Ch. 293 p. 42.
„ Ber. d. d. ch. Ges. 28 p. 705, 706.

[10] Authenrieth, Ber. d. d. ch. Ges. 29 p. 1659.

von der Formel



gelangte.

Ein sehr ähnliches Verhalten förderten nun auch meine Untersuchungen zu Tage, als ich ein verwandtes Säurechlorid, das der symmetrischen schwefligen Säure, $SOCl_2$, gleichfalls auf 1-Phenyl 3-methyl 5-pyrazolon einwirken liess.

Das Thionylchlorid reagiert gegenüber einer Reihe von Körperklassen sehr verschieden.[11a] Bei Anwendung von Hydrazinen oder primären Aminen reagiert es so, dass der Thionylrest glatt an Stelle von 2 Wasserstoffatomen der Amingruppe eintritt und ähnlich verhält es sich auch gegenüber den aromatischen Kohlenwasserstoffen bei Gegenwart von Aluminiumchlorid, indem der Thionylrest an Stelle von zwei an Kohlenstoff gebundenen Wasserstoffatomen tritt, während es gegen viele andere Körper sich verhält, wie $SO_2 + SCl_4$ ($= 2\,SOCl_2$).

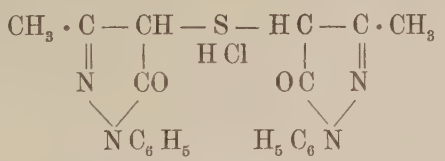
In dieser Weise wirkt es auch z. B. auf Acetessigester ein, wie A. Michaelis u. Philips[11a] bewiesen haben, es entsteht hiebei der Thiacetessigester, der nach den Angaben von K. Buchka u. Chr. Sprague sowie anderen Autoren[11b] auch durch Einwirkung von SCl_2 auf Acetessigester gewonnen wird. Es war daher nicht unwahrscheinlich, dass durch die Einwirkung des Thionylchlorides auf 5-Pyrazolone gleichfalls Thioderivate gebildet werden.

[11a] A. Michaelis Ann.. d. Ch 274, 173.
A. Michaelis u. Philips, Ber. d. d. ch. Ges. 23 p. 559.

[11b] Delisle, Ber. d. d. ch. Ges. 20 p. 2908.
„ Ber. d. d. ch. Ges. 22 p. 306.
K. Buchka u. Ch. Sprague, Ber. d. d. ch. Ges. 23. p. 849.
A. Michaelis u. Philips, Ber. d. d. ch. Ges. 23 p. 2476.
Schönbrodt, Ann. d. Ch. 253 p. 197.

Ein solches, das Thiophenyl 3-methyl 5-pyrazolon ist bereits bei der Einwirkung von zweifach Chlorschwefel auf 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon von C. Buchka und Chr. Sprague als eine schön krystallisierende Verbindung erhalten worden und ebenso von A. Michaelis u. Philips, welche sich nahezu gleichzeitig, aber ohne Kenntnis der Versuche der beiden erstgenannten Autoren mit der ihrerseits auf anderem Wege (aus Thiacetessigsäurephenylhydrazid) gewonnenen Verbindung beschäftigten. Sie belegten den Körper mit dem Namen: 4-Thio bis 1-phenyl 3-methyl 5-pyrazolon.

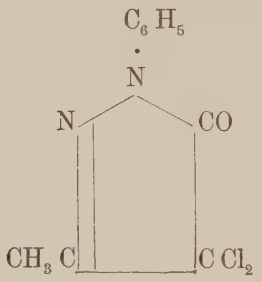
Der spätere genaue Vergleich ergab die chemische und physikalische Identität der beiden auf verschiedenem Wege entstandenen Einwirkungsprodukte. Auch meine Untersuchung der Einwirkung des Thionylchlorids auf das 1-Phenyl 3-methyl 5-pyrazolon führte zum gleichen Körper, so dass in diesem ebenso nicht eine Thionylverbindung, sondern eine Thioverbindung vorliegt; der Körper wurde als salzsaures Salz erhalten, dem die Formel



fast konform dem Carbo- bis 1-phenyl 5-methyl 3-pyrazolon zukommt.

Die Feststellung der Zusammensetzung des Körpers wurde durch viele unerfreuliche Eigenschaften, wie schwierige Reindarstellung, äusserst leichte Bildung von Krystallverbindungen z. B. mit Alkohol, Chloroform, sowie Schwerverbrennlichkeit und ziemliche Unbeständigkeit der salzsauren Verbindung erschwert, ein Missstand, welcher auch von den früheren Entdeckern beklagt, und ebenso beim Carbo 4- bis 1-phenyl 3-methyl 5-pyrazolon von Himmelbauer angegeben wurde.

Den nach den drei Methoden hergestellten Thiophenylmethylpyrazolonen ist, wie ich fand, eine Farbreaktion gemeinsam, indem bei Behandlung ihrer ammoniakalischen Lösungen mit überschüssiger Essigsäure und längerem Erhitzen eine karmoisinrote Färbung entsteht.



1-Phenyl 3-methyl 4-dichlor 5-pyrazolon.

Das Sulfurylchlorid erwies sich als ein wertvolles Chlorirungsmittel für Pyrazolone. Es wurde im gegebenen Falle mit 1-Phenyl 3-methyl 5-pyrazolon in Reaktion gebracht und erzeugte glatt das schon früher dargestellte zwischen 61—62,5° schmelzende Dichlorid, welches grosse durchsichtige Krystalle bildete.

Bisher war dieser Körper nach drei Methoden erhalten worden, und zwar:[12]

1. durch Behandlung von 1-Phenyl 3-methyl 5-pyrazolon mit Phosphorpentachlorid.
2. bei andauerndem Einleiten von Chlorgas in die Chloroformlösung des technischen Pyrazolons.
3. beim Versetzen einer salzsauren Lösung des 1-Phenyl 3-methyl 5-pyrazolidons mit Chlorkalklösung oder in glatter Umsetzung durch Einleiten von unterchloriger Säure bei gewöhnlicher Temperatur.

[12] Knorr, Ann. d. d. Ch. 238 p. 178.
„ Ber. d. d. ch. Ges. 20, Ref. 261.
„ u. Duden, Ber. d. d. ch. Ges. 25 p. 765, 766.

Nach zahlreichen und eingehenden Versuchen, welche ihren Ursprung fast ausschliesslich im chemischen Laboratorium der Universität Rostock gefunden haben, ist in den letzten Jahren insbesondere das Phosphoroxychlorid als befähigt erkannt worden, mit 5-Pyrazolonen in wirksame Reaktion zu treten. Es wurde damit der Forschung ein ungemein ergiebiges Arbeitsfeld erschlossen.

Als grundlegende Arbeiten der heute bereits sehr reichhaltigen diesbezüglichen Litteratur sind die Veröffentlichungen von A. Michaelis und H. Röhmer[13] sowie A. Michaelis und R. Pasternack in erster Linie hervorzuheben. Sie sind auf dem ferneren Gang durch das Pyrazolongebiet wertvolle Führer geworden, indem sie den Schlüssel zur Gewinnung verwandter Verbindungen lieferten.

Die beiden eben zitierten Arbeiten fanden andererseits durch viele nachfolgende eine einwandsfreie Bestätigung.

Sämtliche Untersuchungen ergaben ferner eine überraschende Gesetzmässigkeit hinsichtlich des Verlaufes der Hauptreaktionen, — der Chlorpyrazolbildung und dessen Derivate — so dass die Hauptcharakteristika der neuen Gruppen heute als festgestellt zu betrachten sind.

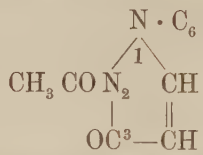
Fussend auf diesen Versuchen musste es umsomehr interessieren, nachzuweisen, ob und inwieweit ähnlich geartete Einwirkungen anorganischer Säurechloride auf oben angeführte 3-Pyrazolone die dort gefundene Gesetzmässigkeiten befolgen.

---

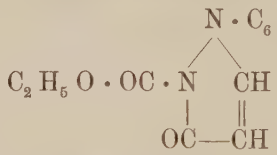
[13] A. Michaelis u. H. Röhmer, Ber. d. d. ch. Ges. 31 p. 2907 — Inaug.-Diss. 1900.
Ber. 31 d. d. ch. Ges. 31, 3193.
A. Michaelis u. Pasternack, Ber. d. d. ch. Ges. 32 p. 2398.
H. Behn, Inaug.-Diss. 1900, Ber. d. d. ch. Ges. 32 p. 2595.
G. Schwabe, Inaug.-Diss. 1900, Ber. d. d. ch. Ges. 33 p. 2607.
Ph. Sudendorf, Inaug.-Diss. 1901, Ber. 33 p. 2615.
Ulr. Voss, Inaug.-Diss. 1901, Ber. d. d. ch. Ges. 34 p. 1300.
W. Bramcamp, Inaug.-Diss. 1901.
M. Greiss, Inaug.-Diss. 1901, Ber. d. d. ch. Ges. 34 p. 1300.
C. Grohmann, Inaug.-Diss. 1902.

Auch auf diesem Gebiete sind die organischen Säurechloride die Vorläufer der anorganischen geworden. Mit Sicherheit sind bei den 3-Pyrazolonen bisher drei organische Säurederivate bekannt geworden:

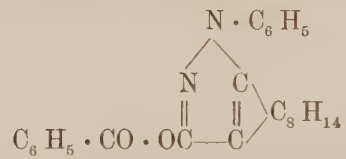
1. 2-Acetyl 1-Phenyl 3-pyrazolon.[14] Smp. 62—63°.



2. 1-Phenyl 3-pyrazolon aethylcarbonat[15]. Smp. 50°.



3. 1-Phenyl 4,5-campho 3-benzoyl oxypyrazol.[16] Smp. 111°.



Die nahen verwandschaftlichen Beziehungen der 5- und 3-Pyrazolone liessen mit einiger Bestimmtheit voraussehen, dass sich die Resultate in vielen Beziehungen begegnen würden und auch gewisse Gesetzmässigkeiten gemeinsam besitzen.

Das Experiment erfüllte diese Hoffnungen in weitgehendstem Masse, wie der schrittweise Vergleich der Resultate in beiden Pyrazolongebieten beweisen wird.

Für die vorliegende Arbeit ist namentlich die Konstitution der Pyrazolone von hervorragender Bedeutung. Aus den bisher angeführten Arbeiten geht hervor, dass diese Körper in dreifacher Weise zu reagieren vermögen:

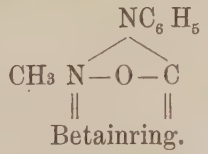
[14] Harries u. Loth, Ber. d. d. ch. Ges. 29 p. 520.
[15] Lederer (Cohn, Pyrazolderivate).
[16] Wahl, Ber. d. d. ch. Ges. 32 p. 1987.

in der Methylen-, in der Imin- (sog. Antipyrinform) und der Phenolform.

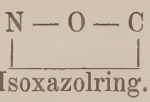
Die Fülle der dadurch notwendig gewordenen Beweisführungen brachte es mit sich, dass hinsichtlich der Zugehörigkeit der Pyrazolone zu dieser oder jener Modifikation längere Zeit ein heftiger wissenschaftlicher Kampf entbrannte, an dem sich u. a. insonderheit auch Knorr, Stolz und Nef in zum Teil bereits erwähnten Veröffentlichungen beteiligten.

Die Gebiete der einzelnen Modifikationen erscheinen heute ziemlich festgelegt und durch typische Beispiele gesichert.

Beispielsweise glaubte Knorr[15] hinsichtlich des Antipyrins der Iminformel den Vorzug geben zu müssen, während er die gleichzeitig diskutierte Phenolbetainformel verwarf. Er erklärte sie für unwahrscheinlich, weil eine von P. Griess im Jahre 1880 gewonnene Verbindung, die sicher ein Phenolbetain[16] darstellte, sich ganz anders wie Antipyrin verhielt. Dieser Unterschied wird aber selbstverständlich, wenn man dabei erwägt, dass man es, wie schon früher in einer Promotionsarbeit angeführt wurde, nicht mit einem ausgesprochenen Betain-, sondern vielmehr nur mit einem betainähnlichen Körper zu tun hat, dessen Formel sich ausserdem aus zwei Fünfringen zusammensetzt.



Betainring.



Isoxazolring.

Der viergliedrige Ring enthält ein Sauerstoff-, ein Kohlenstoff-, sowie zwei Stickstoffatome und an ihn schliesst sich ein Isoxazolring an. Die Verschmelzung beider Ringe erfolgt durch ihre Ineinanderlagerung, so dass

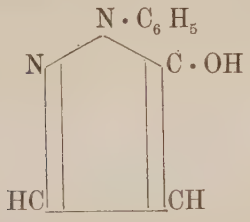
[15] Knorr, Ann. d. Ch. 293 p. 27.
[16] Griess, Ber. d. ch. Ges. 13. p. 246.

also die phenolbetainähnliche Struktur des Antipyrins durch eine Vereinigung zweier fünfgliedriger Ringe erklärt werden kann.

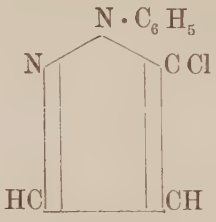
Die oben angeführten Arbeiten von A. Michaelis und seinen Schülern, wie auch viele nachfolgende[17], welche diese kritischen Verhältnisse sehr eingehend behandeln, haben diese Frage genügend geklärt.

Das 1-Phenyl 3-methyl 5-pyrazolon und seine Homologen reagieren entweder als solche, oder als 5-Hydroxylpyrazole, also in der Phenolform z. B. mit dem Phosphoroxy- und -trichlorid.

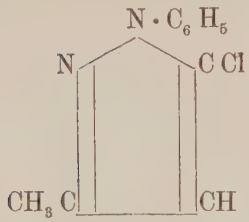
Die hiebei auftretenden scharf charakterisierten Zwischenstufen vermitteln im gleichen Sinne einen Übergang in Antipyrine, welche demnach als 2,5-Oxypyrazole aufzufassen sind.



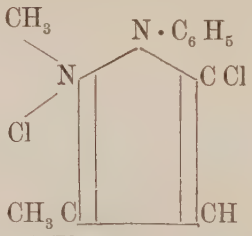
1-Phenyl 5-pyrazolon
in Phenolform.



1-Phenyl
5-chlorpyrazol.

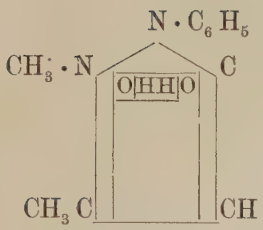


1-Phenyl 3-methyl
5-chlorpyrazol.

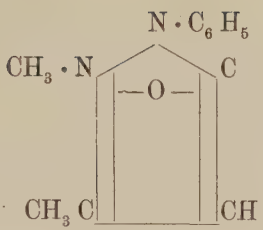


1-Phenyl 3-methyl
5-chlorpyrazol
2-chlormethylat.

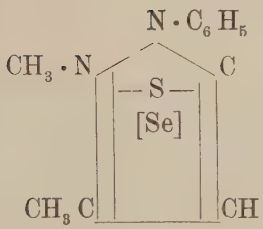
[17] A. Michaelis u. Bindewald, Ber. d. d. ch. Ges. 33 p. 2873.
„ „ Gunkel, Ber. d. d. ch. Ges. 34 p. 723.
„ „ M. Stein, Inaugural-Diss. 1902.



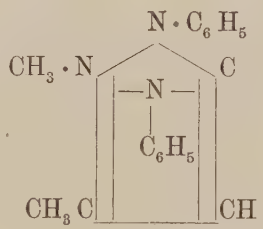
Hypothetische
Antipyrinbildung.



Antipyrin.
1-Phenyl 2,3-dimethyl
2,5-Oxypyrazol.



Thiopyrin.
1-Phenyl 2,3-dimethyl
2,5-thiopyrazol
[Selenopyrin].



Anilopyrin.
1-Phenyl 2,3-dimethyl
2,5-anilopyrazol.

Die Bildung der 5-Chlorpyrazole und ihrer Derivate: der Antipyrine, der Thio-, Seleno- und Anilopyrine fällt also in den Rahmen dieser Auffassung.

Einen vorzüglichen Stützpunkt gewährt die wechselseitige Überführung der Halogenmethylate der 5-Chlorpyrazole in Antipyrin und von diesem in erstere.

Besonders wichtig scheint mir ein Versuch zu sein, welcher vom Chlormethylat des 1-Phenyl 3-methyl 5-chlorpyrazols unter Verwendung von frisch gefälltem Silberoxyd zum Antipyrin führt, da er das Festhalten eines interessanten Zwischenprodukts, des Methylhydroxyds vom Chlorpyrazol ermöglicht und zugleich beweist, dass die noch im Chlorpyrazol bestehende feste, selbst starken Alkalien gegenüber standhaltende Bindung des Chloratoms

in dem Momente gelockert wird, in welchem sich Halogenalkyle in 2-Stellung an Stickstoff anlagern.

Es frug sich nun, ob diese Darlegungen eine sinngemässe Anwendung auch auf dem Gebiete der 3-Pyrazolone finden können?

Diese Frage darf hinsichtlich des allgemeinen Verlaufes der Reaktionen mit Bestimmtheit bejaht werden, doch ist zu beachten, dass bei dem den 3-Pyrazolonen entsprechenden Antipyrin, dem Isoantipyrin oder Isopyrin, wie ich fortab diesen Körper der Kürze wegen bezeichnen werde, natürlich von einer phenolbetainartigen Struktur nicht die Rede sein kann, da ja andere Stellungsverhältnisse in Betracht kommen.

Es findet sonach im allgemeinen eine analoge Bildung der Chlorpyrazole und Halogenmethylate etc. statt, ebenso löst sich auch die Frage der Iso- und Thiopyrinbildung und der Art des Einflusses von Kali-, Natronlauge und feuchtem Silberoxyd.[19]

$$C_{11}H_{12}N_2Cl_2 + 2\,NaOH = C_{11}H_{12}N_2O + 2\,NaCl + H_2O.$$

$$C_{11}H_{12}N_2Cl_2 + Ag(OH) = C_{11}H_{12}N_2ClOH + AgCl.$$

a) $C_{11}H_{12}N_2ClOH = C_{11}H_{12}N_2O + HCl.$

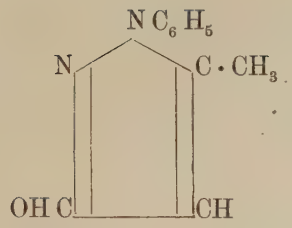
b) $C_{11}H_{12}N_2ClOH + HCl = C_{11}H_{12}N_2Cl_2 + H_2O.$

Die Bildung von Iso- und Thiopyrin darf bei den 3-Pyrazolonen gleichfalls als ein nach Art einer inneren Anhydridbildung verlaufender Prozess angenommen werden, doch gebe ich bis zum Abschlusse von anderer Seite vorzunehmender genauerer Untersuchungen diese Ansicht noch vorbehaltlich.

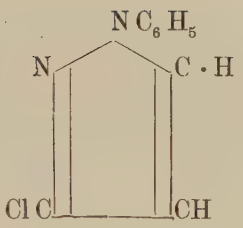
Die bisher studierten Vorgänge berechtigen ferner zu der Vermutung, dass auch das Selenatom und der Anilidorest dem Schwefel analog in den Kern einführbar sein werden.

---

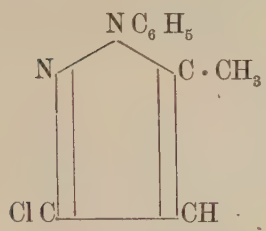
[19] Arbeiten von A. Michaelis und seinen Schülern. Anmerkung 12.



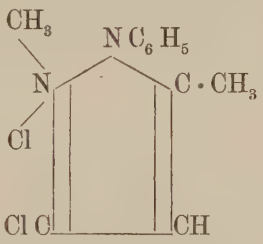
Phenolform des 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolons.



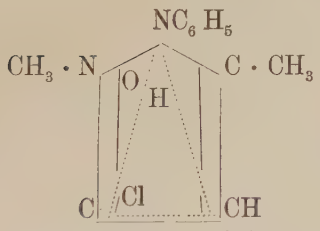
Hypothet. 1-Phenyl 3-chlorpyrazol.



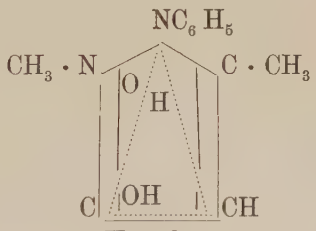
1-Phenyl 5-methyl 3-chlorpyrazol.



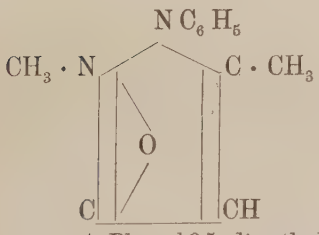
Chlormethylat dieses Körpers.



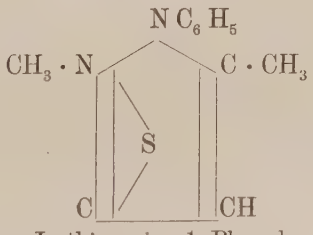
Methylhydroxyd des 3-Chlorpyrazols.



Hypothet. Isopyrinbildung.



Isopyrin: 1-Phenyl 2,5-dimethyl 2,3-oxypyrazol.



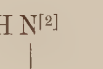
Isothiopyrin: 1-Phenyl 2,5 dimethyl 2,3 thiopyrazol.

Die vorliegende Zusammenstellung hat ausser einer Vorführung der Formelentwickelung bei den 3-Pyrazolonen auch noch zum Zweck, den Aufbau dieser Arbeit wiederzugeben. Sie möge deshalb ein Führer im Verlaufe der sich nunmehr anreihenden genaueren Besprechung der einzelnen Körper werden.

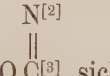
Das 1-Phenyl 5-methyl 3-chlorpyrazol bildet demnach die Grundsubstanz der ganzen Körperreihe.

Auch das einfache Chlorpyrazol dieser Reihe, das 1-Phenyl 3-Chlorpyrazol, wird sich wahrscheinlich noch erhalten lassen, wie dies bei den 5-Chlorpyrazolen der Fall gewesen ist.[20]

Das obige Chlorpyrazol verdankt seine Entstehung der leichten Angriffsfähigkeit des aus dem Teilmolekül



des 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolons

in das Teilmolekül  sich umlagernden Kernanteiles durch Chlor, welches diese Hydroxylgruppe sofort ersetzt.

Der allgemeine Verlauf entspricht also den Vorgängen bei den 5-Pyrazolonen; einige bei der Darstellung beobachtete nicht unwesentliche Einzelheiten scheinen jedoch die 3-Pyrazolone in einen gewissen Gegensatz zu ersteren zu bringen, der als Unterscheidungsmerkmal von den 5-Pyrazolonen dienen kann.

---

[20] Dissertation, Rostock: Carl Grohmann 1902.

In der Hauptsache betrifft dies die weit höher zu wählende Einwirkungstemperatur (205—210°) bei der Darstellung aus 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon und Phosphoroxy- bezw. Phosphortrichlorid [21], wobei das Hindernis vielleicht in der Bildung eines salzsauren Salzes des 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolons zu suchen ist.

Die am leichtesten zum Ziele führende und zugleich ausbeutereichste Methode ist die Gewinnung aus Isopyrin und Phosporoxychlorid beim Erhitzen auf höhere Temperatur (150°). Auch durch trockene Destillation des Chlormethylates kann es ohne weiteres erhalten werden.

$$C_{11}H_{12}N_2O \rightarrow C_{11}H_{12}N_2\begin{matrix}Cl\\Cl\end{matrix} \rightarrow C_{10}H_9N_2Cl + CH_3Cl.$$

Abweichend vom 5-Chlorpyrazol ist seine Bildung auch aus 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon und Phosphorpentachlorid bei 200—210° möglich. Während in der 5-Pyrazolonreihe die Bildung eines festen 1-Phenyl 3-methyl 4,4-dichlor 5-pyrazolons erfolgt, scheint sich hier die Bildung eines 3,3-Dichlorpyrazols zu vollziehen, infolge grosser Unbeständigkeit aber ein successiver Zerfall in Chlorpyrazol und Salzsäure, bezw. in das salzsaure Salz des 3-Chlorpyrazols stattzufinden. Dieser Vorgang kann durch Erhitzen der nicht analysierbaren Dichlorverbindung beschleunigt werden.

Das Chlorpyrazol ist ein äusserst reaktionsfähiger Körper, welcher beispielsweise Brom mit grosser Begierde teils addiert, teils als Substituenten aufnimmt. Das feste gelbliche Produkt enthält nur ein Atom Brom fester gebunden, konnte jedoch wegen seiner Unbeständigkeit nicht analysiert werden. Man isoliert hieraus das 1-Phenyl 5-methyl 4-brom 3-chlorpyrazol durch entsprechende Behandlung mit Natronlauge, wodurch das addierte Brom

[21] Inzwischen im hiesigen chemischen Laboratorium an einem zweiten 3-Pyrazolon beobachtet.

als Bromnatrium entfernt wird und der beständige Körper in Ölform zurückbleibt.

Sehr leicht addiert es auch Halogenalkyle, indem Verbindungen entstehen, deren Konstitution unter den vorangeschickten Formelbildern durch das Chlormethylat gegeben ist.

Die Brom- und Jodmethylate des 3-Chlorpyrazols werden im Allgemeinen durch 4- bis 5stündiges Erhitzen des Chlorpyrazols mit dem betreffenden Halogenalkyl im Wasserbade bezw. auf 100° im Einschmelzrohre dargestellt.

Das Chlormethylat muss nach anderen Methoden erhalten werden und zwar entweder durch Erhitzen von Isopyrin mit Phosphoroxychlorid im Einschmelzrohre auf 115—125° oder am einfachsten und reichlichsten durch Erhitzen einer wässerigen Jodmethylatlösung mit überschüssigem Chlorsilber.

Im ersteren Falle wird der Sauerstoff des Isopyrins durch 2 Chloratome ersetzt,

$$C_{11}H_{12}N_2O : C_{11}H_{12}N_2Cl_2,$$

im zweiten das Jod durch Chlor substituiert.

Eine glatte Bildung von Chlormethylat erfolgt bei der Darstellung aus Isopyrin niemals, da durch eine partielle, selbst bei niederer Temperatur vor sich gehende Zersetzung des Chlormethylates in Chlorpyrazol und Halogenalkyl Verluste entstehen.

Die Halogenmethylate des 3-Chlorpyrazols schmelzen nicht unzersetzt, wie ihre früher gewonnenen Schwesterverbindungen; sie sind überhaupt viel unbeständiger, als diese, was insbesondere vom Chlormethylate gilt.

Eine kurze Übersicht möge einige Beziehungen der 5- und 3-Pyrazolone hinsichtlich Ähnlichkeit und Verschiedenheit vor Augen führen.

Vergleichstabelle.

Verbindung	A. 3-Pyrazolone		B. 5-Pyrazolone	
	Schmelz- oder Siede- bezw. Zersetzungspunkt	Aggregatzustand	Schmelz- oder Siedepunkt	Aggregatzustand
Chlorpyrazol:	304° Sp. bei Atm. Druck 170° bei 15 mm Druck	Farbloses Öl	261° Sp. bei Atm Druck 148° b. 20 mm Druck	Farbloses Öl
Chlorbrompyrazol:	191—194° b. 15mm „	Rötliches Öl	56° Smp.	Krystallnadeln
Chlormethylat des Chlorpyrazols:	121° Zsp.	Krystallnadeln	224° Smp.	„
Brommethylat „ „	197° Zsp.	„	251° Smp.	„
Jodmethylat „ „	177° Zsp.	„	240° Smp.	„
Isopyrin:	113° Smp.	Krystalle	—	—
Antipyrin:	—	—	113° Smp.	Krystalle
Isothiopyrin:	136° Smp.	Monokline Blättchen	—	—
Thiopyrin:	—	—	166° Smp.	Monokline Krystalle

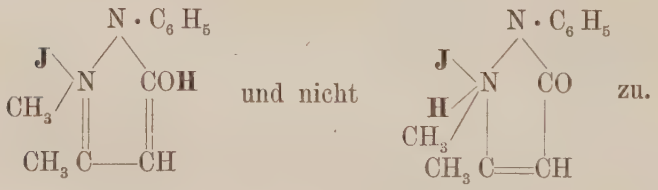
Es wurde schon bemerkt, dass die Halogenmethylate ebenso leicht durch alkoholische Kalilauge oder feuchtes Silberoxyd in Isopyrin überführbar, bezw. zurückzuverwandeln sind, wie dies von den Halogenmethylaten der 5-Reihe bekannt ist.

Zur Darstellung grösserer Mengen von Isopyrin würde sich jedoch diese Methode weniger eignen. Es kommen hier vielmehr zwei andere Methoden in Betracht, von welchen die eine bereits längere Zeit Eingang in die Litteratur gefunden hat, während die zweite neu ist.

Der einfachste Weg, in kurzer Zeit zu quantitativen Ausbeuten zu gelangen, findet sich in einer Vorschrift Lederers[22], die er gemeinschaftlich mit Reichard und Schuetz ausarbeitete, vorgezeichnet.

Nach dieser wird das 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon oder Phenylmethylisopyrazolon, wie sie es nannten, mit Jodmethyl erhitzt, wobei als Zwischenprodukt das unbeständige jodwasserstoffsaure Salz des Isopyrins entsteht.

Nach Knorr[23] kommt diesem Salze bei den 5-Pyrazolonen die Formel

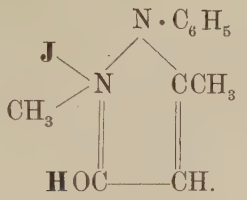


Da meine später zu besprechenden Untersuchungen auch für die 3-Pyrazolone die für die Aufstellung obiger Formel in Betracht kommenden Verhältnisse ergeben

[22] Lederer, J. f. pr. Ch. 45 [2] 89.
Böhringer & Söhne, D. R. Pat. 53834 (24. 10. 89), Ber. d. d. ch. G. 24, Ref. 234.
Farbwerke Höchst a. M., D. R. Pat. 64444 (9. 10. 91) Ber. d. d. ch. Ges. 25, Ref. 883.

[23] L. Knorr, Ann. d. Ch. 293 p. 40.

haben, so glaube ich dieselbe auch diesen vorläufig anpassen zu dürfen.



Es ist mir nun gelungen, ein neues sehr ergiebiges Verfahren zur Gewinnung von Isopyrin ausfindig zu machen, welches weitere Beobachtungen von Knorr auf dem 5-Pyrazolongebiete auch hier anwendbar macht.

In einem Darstellungsgange erfolgt hier die gleichzeitige Bildung zweier doppeltmethylierter Körper — eines festen und eines flüssigen Produktes — von welchen das letztere ein Derivat des 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolons in der Phenolform dieses Körpers, durch entsprechend geleitete Operationen in den schon fertig gebildeten ersteren überführbar ist.

Der erste Körper ist Isopyrin; das zweite Produkt hat sich hingegen als Phenoläther des 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolons erwiesen. Man gelangt zu diesen Verbindungen, wenn man überschüssiges Jodmethyl auf ein Gemisch einer absolut alkoholischen Lösung von Natriumäthylat mit einer absolut alkoholischen Lösung des 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolons in der Kälte bis zum Eintritt der neutralen Reaktion einwirken lässt. Es bildet sich hiebei ausserdem noch jodwasserstoffsaures Isopyrin, vielleicht neben dem Jodmethylat des vorgenannten Esters. Letztere beiden Verbindungen wurden stets direkt in Isopyrin übergeführt.

L. Knorr[24], R. Himmelbauer[25] und Th. Aldrich[26] haben ähnliche Vorgänge in den letzten Jahren auf dem Gebiete der 5-Pyrazolone auf das eingehendste studiert

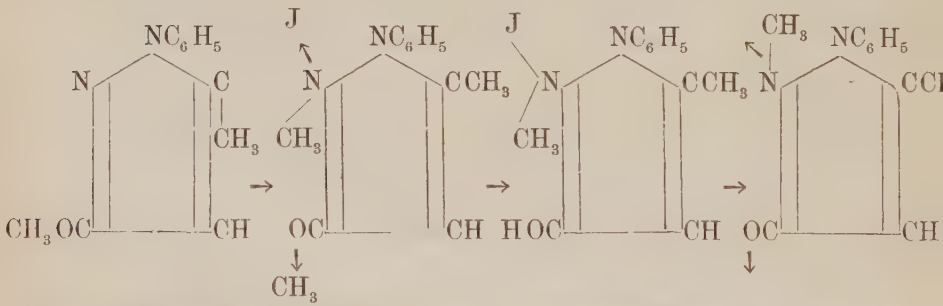
[24] L. Knorr, Ber. d. d. ch. Ges. 28 p. 706. Ann. d. Ch. 293 p. 2—41.
[25] R. Himmelbauer, Inaug.-Diss. 1896, Rostock.
[26] Th. Aldrich, Diss. Jena 1892, p. 26.

und interessante Beobachtungen über Tautomerieverhältnisse des 1-Phenyl 3-methyl 5-pyrazolons gemacht.

Das Pseudojodalkylat des Isopyrins versuchte ich direkt aus dem Sauerstoffester darzustellen. Ich gewann in der Tat ein durch plötzliches Erstarren der Reaktionsmischung entstandenes Additionsprodukt.

Dasselbe erwies sich jedoch als ein höchst unbeständiger Körper, welcher schon bei gewöhnlicher Temperatur eine grosse Neigung zur Isopyrinbildung bekundet und langsam in dasselbe übergeht.

Dieser Umstand gestattete nur die indirekte Analyse besagter Substanz durch ihre Überführung in Isopyrin. Der Vorgang dürfte in einer Wiederabspaltung des addierten Jodmethyls bez. Jodwasserstoffes im Sinne folgender Formeln seine Erklärung finden:



1-Phenyl 5-methyl 3-methoxypyrazol. | Pseudojodalkylat. | Jodwasserstoffsaures Salz des Isopyrins. | Isopyrin.

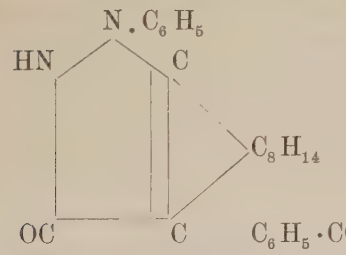
Der Besitz zweier leicht ineinandergreifender Darstellungen von 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon einerseits und Isopyrin andererseits, sowie die Herabminderung der Darstellungskosten machte die genauen Untersuchungen des letztgenannten Körpers möglich.

Das Isopyrin ist bekanntlich ein dem Antipyrin in vielen Stücken ausserordentlich ähnlicher, aber andererseits auch wiederum überraschend verschiedener Körper.

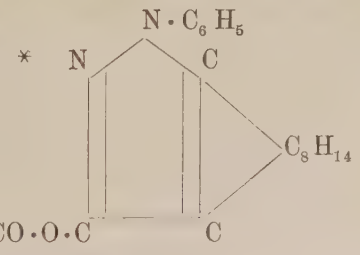
Das letztgenannte Verhalten gilt insbesondere von seinem physiologischen Werte. — Während sich das Antipyrin wegen seiner ausgezeichneten antipyretischen Wirkung schon längst den Weltmarkt erschlossen hat, ist das Isopyrin, welches gleichfalls eine antipyretische Wirkung besitzt, wahrscheinlich wegen seines intensiv toxischen Verhaltens und seiner bisherigen Schwerzugänglichkeit in physiologischer Hinsicht ganz unbeachtet geblieben.

H. Wahl[27] hat im Jahre 1899 eine gleichfalls dem 3-Pyrazolongebiete angehörige Verbindung entdeckt, welche er auf Grund einiger von Stolz ausgeführten Arbeiten erhielt.

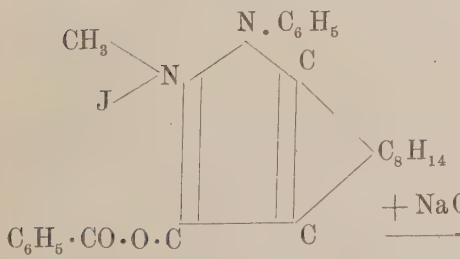
Ausgehend vom 1-Phenyl 4,5-campho 3-pyrazolon gelangte er zu einem 1-Phenyl 4,5-campho- 3-benzoyl-oxypyrazol und nach Behandlung desselben mit Jodmethyl über dessen Jodmethylat zum Camphoisopyrin (Smp. 160°); wie unten ersichtlich * nimmt er demnach an, dass das 1-Phenyl 4,5-campho- 3-pyrazolon hiebei in der Phenolform reagiere.



1-Phenyl 4,5-campho-
3-pyrazolon,

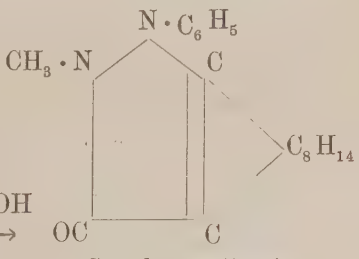


→ 1-Phenyl 4,5-campho-
3-benzoyl-oxypyrazol,



→ Jodmethylat des 1-Phenyl-
4,5-campho- 3-benzoyl-oxypyrazols.

+ NaOH ⟶



Camphoisoantipyrin.

[27] Wahl, Ber. d. d. ch. Ges. 32 p. 1989.

Die Konstitutionsformeln für die methylierten Campho-pyrazolone und indirekt für die Camphooxypyrazole glaubt Wahl durch die physiologische Wirkung des Camphoisopyrins bestätigt zu finden. Das 1-Phenyl 2-methyl 4,5-campho 3-pyrazolon (Camphoisopyrin) erwies sich nämlich analog dem Isopyrin als ein stark giftiger Körper, welcher im Gegensatz zum gleichzeitig erhaltenen Camphoantipyrin als Antipyreticum nicht verwendbar war. Das letztere verhielt sich in physiologischer Hinsicht genau wie das 5-Antipyrin.

Für mich hat nun das physiologische Verhalten des Isopyrins neuerdings Bedeutung erlangt, indem es mir gelang, ein dem 2,5-Thiopyrin ähnliches 2,3-Isothiopyrin zu gewinnen.

Chemisch gleichen sich Isopyrin und Antipyrin vor allem bezüglich ihres gemeinsamen Smp. von 113°, sowie ihrer leichten Löslichkeit in Wasser; beide werden aus konzentriert wässeriger Lösung durch Natronlauge in Ölform abgeschieden; auch hinsichtlich einiger wichtiger Salze stimmen sie überein, beispielsweise ihrer Platindoppelsalze (vom Smp. 192°), des Ferrocyanats und Salicylats. Beide geben ferner die für Antipyrine charakteristische blutrote Färbung mit verdünnter Eisenchloridlösung.

Sie unterscheiden sich durch das abweichende Verhalten ihrer Pikrate (Antipyrinpikrat Smp. 187°, Isopyrinpikrat 168°); durch ihr Verhalten zu salpetriger Säure (Antipyrin: blaugrüne Färbung in verdünnter Lösung; Nitrosoverbindung: hellgrüne Krystalle vom Smp. 195° — Isopyrin: smaragdgrüne Färbung in verdünnter Lösung, nur schwierig eine moosgrüne, krystallinische Nitrosoverbindung liefernd, welche bei 155° verpufft).

Zu diesen durch Lederer veröffentlichten Unterscheidungsmerkmalen treten auf Grund meiner neuesten Forschungen noch die Verschiedenheiten ihrer Chlorpyrazole

und der sich hievon direkt oder indirekt ableitenden Derivate. (cf. Zusammenstellung.)

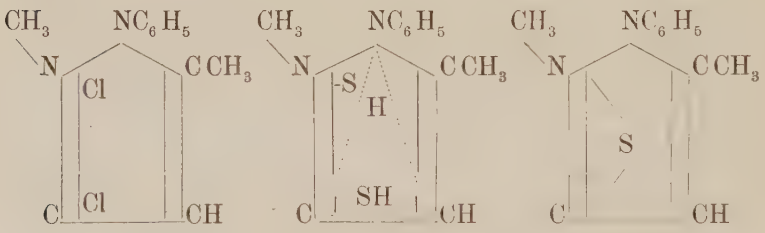
A. Michaelis und H. Bindewald[28], die Entdecker der „geschwefelten Antipyrine", von ihnen Thioantipyrine oder abgekürzt „Thiopyrine" genannt, fanden im Jahre 1902, dass die Einwirkung von alkoholischem Kaliumsulfhydrat auf das Chlormethylat des 5-Chlorpyrazols die Bildung dieser Substanz bewirkt. Ich stellte nun eine ähnliche Verbindung, ein 1-Phenyl 2,5-dimethyl 3,2-thiopyrazol oder Isothiopyrin vom Smp. 136° in der 3-Pyrazolon-Reihe dar, nur fand ich, dass in wasserfreiem Alkohol hergestelltes frisch bereitetes Kaliumsulfhydrat besser auf das Chlormethylat des 3-Chlorpyrazols einzuwirken vermag und deshalb die Ausbeute bedeutend vermehrt.

Die Isothiopyrindarstellung schloss die Kette der in dieser Arbeit aufgedeckten gleichartigen Beziehungen, welche die beiden grossen Pyrazolongruppen oft in so überraschender Weise einander nahe bringen; es zeigte sich aber auch, dass trotz der überall zu Tage tretenden Tendenz zur Bildung gleichgearteter chemischer Individuen sich auch Nebeneinflüsse geltend machen, welche diesem Bestreben entgegenwirken; die veränderten Stellungsverhältnisse spielen natürlich hier in erster Linie eine beeinflussende Rolle.

Die Thiopyrinbildung im allgemeinen kann endlich auch als eine Art Probereaktion, als ein Rückschluss auf die Konstitution der ihr zu Grunde liegenden Körper angesehen werden. Sie bestätigt dieselben in den ihnen zugedachten Beziehungen, indem sie auf Grund zahlreicher bisheriger Beobachtungen nur über die betreffende Chlorpyrazole erfolgen kann; sie wird ausserdem schon in kleinsten Mengen durch Gelbfärbung einer gelösten Probe durch schweflige Säure äusserlich kenntlich.

[28] A. Michaelis und H. Bindewald: Ber. 33 p. 2873.

Diesbezügliche Wahrnehmungen wurden in zahlreichen Arbeiten gemacht, welche teils, wie die Dissertationen von Bramcamp[29], [1 β-Naphtyl 4-methyl-Thiopyrin; 1 α-Naphtyl-Thiopyrin, 1 β-Naphtyl-Thiopyrin] und C. Grohmann[30] [1-Phenyl 2-methyl 2,5-thiopyrazol] bereits veröffentlicht sind, teils demnächst in die Litteratur übergehen werden. Der chemische Prozess vollzieht sich wahrscheinlich, wie schon an anderer Stelle besprochen, im Sinne der Thiopyrinbildung bei den 5-Pyrazolonen als eine Art innerer Anhydridbildung, wobei zwei Chloratome durch die Gruppen $\begin{matrix}SH\\SH\end{matrix}$ und nach Schwefelwasserstoffabspaltung durch Schwefel ersetzt werden.



Er verläuft also im Sinne der Gleichung:

$$C_{11}H_{12}N_2Cl_2 + 2\,KSH = C_{11}H_{12}N_2S + 2\,KCl + H_2S.$$

Der Körper, um 30° niederer schmelzend als sein Isomeres, scheint in chemischer Hinsicht ebenso reaktionsfähig wie dieses zu sein; inwieweit sich dies auch in physiologisch-pharmakologischer Beziehung erfüllt, muss die demnächst einzuleitende Untersuchung erst feststellen.

[29] Bramcamp, Rostock, Dissert. 1902.
[30] C. Grohmann, Rostock, Dissert. 1902.

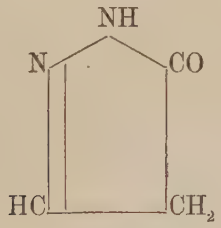
II.

In den Rahmen dieser Arbeit fallen auch Untersuchungen auf dem Gebiete

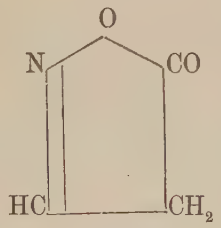
der Isoxazolone.

Wie schon eingangs erwähnt, leiten sich dieselben von den Isoxazolen in gleicher Weise ab, wie die Pyrazolone von den Pyrazolen.

Sie unterscheiden sich dadurch von den Pyrazolonen, dass sie an Stelle der zweiwertigen Imidgruppe ein Sauerstoffatom enthalten.



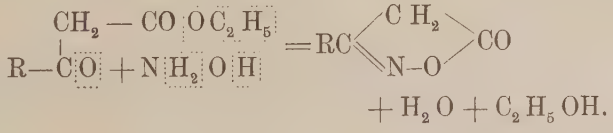
Pyrazolon.



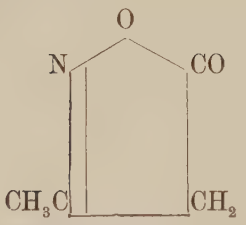
Isoxazolon.

Von dieser mit α, β, γ gekennzeichneten letztgenannten Formel leiten sich α, β, γ-Verbindungen — die Substitutionsprodukte der Isoxazolone — ab, von welchen die α-Verbindungen auch mit dem Namen Lactazone oder Lactoxime belegt werden.

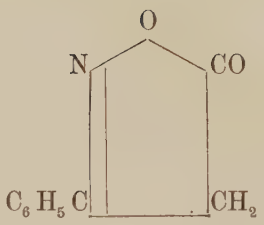
Ganz analog den Pyrazolonen bilden sie sich durch Einwirkung von Hydroxylamin auf β-Ketonsäureester in alkalischer Lösung, sind aber stärkere Säuren als die Pyrazolone.



Beispiele:



Methylisoxazolon.



Phenylisoxazolon.

Claisen[31], welcher die Isoxazole im Jahre 1888 entdeckte, hat wegen der Analogie mit den Pyrazolonen die obigen Körper mit diesem Namen belegt, da ihnen, wie dem 1-Phenyl 3-methyl 5-pyrazolon das Pyrazolon in gleicher Weise das Isoxazolon zu Grunde liegt.

Seine in den Jahren 1888 und 1891[31] veröffentlichten Arbeiten fussten auf Untersuchungen Westenbergers[32], welcher im Jahre 1883 als erster die Einwirkung von Hydroxylamin auf Acetessigester bezw. Alkylderivate desselben studierte.

Die Resultate entsprachen jedoch damals nicht den von Westenberger gehegten Erwartungen, da ölige, schwer destillations- und krystallisationsfähige Körper erhalten wurden; Claisen hatte hingegen bessere Erfolge aufzuweisen.

Hantzsch[33] arbeitete (1891) auf dem gleichen Gebiete und erweiterte die gemachten Beobachtungen in in vieler Hinsicht.

Es war ihm insbesondere gelungen, das von Claisen und Zedel[31] dargestellte Phenylisoxazolon quantitativ und sofort völlig rein zu erhalten. Einige Jahre später

[31] L. Claisen und O. Lowman, Ber. d. d. ch. Ges. 21 p. 1149.
L. Claisen und Zedel, Ber. d. d. ch. Ges. 24 p. 140.
[32] Westenberger, Ber. d. d. ch. Ges. 16 p. 2996.
[33] Hantzsch, Ber. d. d. ch. Ges. 24 p. 493.

(1896/97) bereicherten auch noch J. Volhard sowie R. Uhlenhuth[34] die Isoxazolonlitteratur durch wertvolle Beiträge.

Die leichte Darstellung des Phenylisoxazolons steht im direkten Gegensatze zu derjenigen des Methylisoxazolons.

Die befriedigende Gewinnung dieser letzteren Substanz bleibt in den weitaus meisten Fällen mehr oder weniger dem Spiele des Zufalls überlassen, misslingt sogar sehr häufig vollständig, selbst bei genauester Beachtung der Vorschrift und aller einschlägigen Momente, wovon ich mich eingehend überzeugt habe.

Eine sichere, wenn auch äusserst mühsame Vorschrift ist allein von R. Uhlenhuth[34] angegeben; dieselbe baut sich auf dem nach der Methode von A. Schiff[35] dargestellten Oxim des Acetessigesters auf. Dieses Verfahren ist jedoch so zeitraubend, dass ich nur geringe Mengen Material erhielt und deshalb auch nur wenige Versuche anstellen konnte.

Knorr und Reuter[36] beschrieben (1894) gleichfalls ein Verfahren zur Gewinnung des Methylisoxazolons, wobei das von ihnen dargestellte Acetessiganilid als Ausgangspunkt diente.

Es ist von grossem Interesse, wie hier die Wege je nach der Art der Weiterbehandlung dieses letzteren Körpers entweder zum Methylisoxazolon oder zum 1-Phenyl 3-methyl 5-pyrazolon führen.

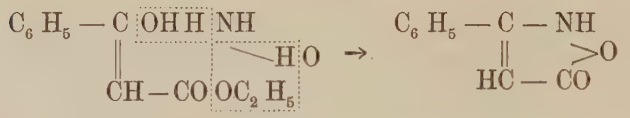
Die Bildung des erstgenannten Körpers erfolgt beim Kochen des Oxims-, jene des Pyrazolons beim Kochen des Phenylhydrazons vom Acetessiganilid mit Natronlauge oder Eisessig.

Was das chemische Verhalten der Isoxazolone anderen Körpern gegenüber betrifft, so hat sich die über-

---

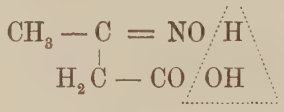
[34] J. Volhard, Ann. d. Ch. 296 p. 4.
R. Uhlenhuth, Inaug.-Diss. Halle 1896 p. 21, 22; Ann. d. Ch. 296 p. 33.
[35] A. Schiff, Ber. d. d. ch. Ges. 28 p. 2731.
[36] L. Knorr und Reuter, Ber. d. d. ch. Ges. 27 p. 1169.

raschende Tatsache ergeben, dass die Phenylisoxazolone sich in verschiedener Beziehung anders verhalten, wie die Alkylisoxazolone, dass ferner die Acylessigester bei Einwirkung von Hydroxylamin in der Enolform zu reagieren scheinen,

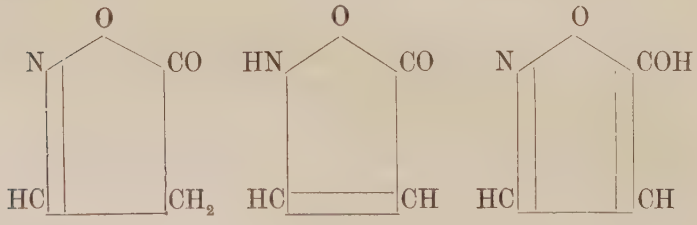


sich also hierin dem früher besprochenen Verhalten der Pyrazolone nähern.

Die Alkylisoxazolone leiten sich von der Isonitrosobuttersäure ab, deren Darstellung im freien Zustande, wahrscheinlich infolge sofortiger Anhydridbildung bis jetzt nicht gelungen ist.



Scheinbar reagieren die Isoxazolone, wie Rabe[37] annimmt, ausser in der Enol- oder Phenolform noch in der Methylen- und Iminform (wie die Pyrazolone), je nach den Umständen, unter denen die Reaktion erfolgt.



[37] Paul Rabe, Ber. d. d. ch. Ges. 30 p. 1614.

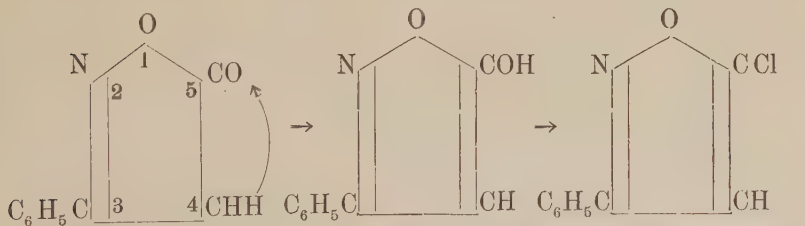
Das zur Erweiterung der Kenntnisse der Isoxazolone zur Bearbeitung vorgelegte Thema verlangt die Feststellung der Art der Einwirkung durch anorganische Säurechloride, insbesondere von Phosphoroxychlorid.

Die experimentellen Versuche förderten höchst interessante Resultate zu Tage, welche die nahen Beziehungen der Isoxazolone zu den Pyrazolonen neuerdings deutlich bestätigten.

Zunächst habe ich diese Versuche am Phenylisoxazolon studiert, das ich mit Phosphoroxychlorid in Reaktion brachte.

Der Einfluss molekularer Mengen dieses Säurechlorids bewirkte bei einer Einwirkungstemperatur von 150—160° die Entstehung eines sehr beständigen Chlorkörpers, indem das Isoxazolon in der Phenolform reagierte.

Die stufenweise Entwickelung dürfte am klarsten aus folgenden Formelbildern hervorgehen:



Phenylisoxazolon. (Enolform.) 3-Phenyl 5-Chlorisoxazol.

Die Umlagerung der Gruppe

$$\begin{matrix} CO \\ | \\ CHH \end{matrix} \quad \text{in} \quad \begin{matrix} C(OH) \\ \| \\ CH \end{matrix}$$

deckt sich mit den gleichen Vorgängen bei den Pyrazolonen und ist wie dort durch höhere Temperatur bedingt.

Sie führt zur Pseudo- oder Isoform. Diese letztere Konfiguration ist, wie sofort ersichtlich, durch Halogene leicht angreifbar und erzeugt halogenisierte Kerne im Phenylchlor- und -bromisoxazol, welche das Halogen sehr fest gebunden, widerstandsfähig selbst gegen die stärksten Laugen, enthalten. Damit war es auch hier ähnlich wie bei den Pyrazolonen gelungen, über die Isoxazolone zu Isoxazolen zu gelangen.

Das erste als solches erkannte Isoxazol war ein von Ceresole[38] dargestelltes α-Methyl-γ-Phenylisoxazol, von ihm als ein Monoxim des Benzoylacetons betrachtet; erst Claisen und Lowman[39] erkannten die wahre Konstitution. Es bildet glänzende Schuppen, welche bei 67—68° schmelzen; ferner wurde unter anderen auch ein α-Phenylisoxazol aus dem Monoxim des Benzoylaldehyds durch Wasserabspaltung mittelst Acetylchlorid erhalten. Es erstarrt in der Kälte und schmilzt bei 22—23°.

So gross die Reaktionsfähigkei bei den Chlorpyrazolen ist, ebenso gering ist dieselbe bei den Halogenisoxazolen.

Die Gegenwart vieler sauerer Gruppen, vor allem des an Stelle der Imingruppe bei den Pyrazolen in 1-Stellung befindlichen Sauerstoffatoms beeinflusst die Basizität derselben und damit auch die Verbindungsfähigkeit dieser Körper, sowie ihr Additionsvermögen in hohem Masse. Demzufolge war eine Einwirkung von Brom in petrolätherischer Lösung, sowie eine Addition von Halogenalkylen ebensowenig wie eine Salzbildung erreichbar. Dagegen war das Chlorisoxazol der Nitrierung zugänglich und erzeugte eine Mononitroverbindung vom Smp. 188°.

---

[38] Ceresole, Ber. d. d. ch. Ges. 17 p. 812.
[39] Lowman u. Claisen, Ber. d. d. ch. Ges. 21 p. 1149. Claisen u. Stock, Ber. d. d. ch. Ges. 24 p. 134.

Das Methylisoxazolon wurde gleichfalls mit Phosphoroxychlorid in Reaktion zu bringen versucht. Wie vorauszusehen war, verlief der Versuch durch die eintretende Verharzung resultatlos; dieselbe verhinderte eine Isolirung des sicher entstandenen Einwirkungsproduktes und entspricht den bei früheren Studien dieses Körpers gemachten ähnlichen Wahrnehmungen.[40]

---

[40] R. Schiff, Ber. d. d. ch. Ges. 28 p. 2731.

Experimenteller Teil.

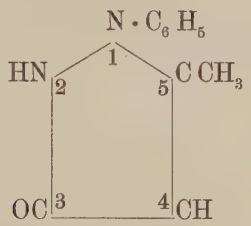
A.

Pyrazolone.

I.

1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon.

I. Darstellung aus β-Monobenzoylphenylhydrazin.



$C_{10}H_{10}N_2O$ — Mol. Gew. 174,—.

Das β-Monobenzoylphenylhydrazin erwies sich zum Aufbau des 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolons als eine äusserst geeignete Substanz. Ich gewann dasselbe nach der Vorschrift E. Fischers[1], indem ich zu einer eisgekühlten, in einem hohen Sturzcylinder befindlichen Lösung von 432 g frisch destilliertem Phenylhydrazin in 4 Liter Äther unter fortgesetztem Umrühren bei eingehängtem Thermometer allmählig 281 g Benzoylchlorid zufliessen liess. Bei dem jedesmaligen Zusatze trat eine momentan heftige Reaktion ein. Dieselbe war von einer Temperaturerhöhung begleitet, welche ich jedoch nicht über 23° steigen liess. Neben salzsaurem Phenylhydrazin schied sich der grösste Teil des Benzoylderivates als feine weisse Krystallmasse ab. Der Äther wurde nach Beendigung der Reaktion durch ein Nutschfilter abgesaugt, um den etwaigen Überschuss des einen oder anderen Reagenses zu beseitigen. Das salzsaure Phenylhydrazin, in heissem Wasser leicht löslich, wurde der Krystallmasse durch wiederholtes Auskochen mit Wasser entzogen. β-Monobenzoylphenyl-

[1] E. Fischer, Ann. d. Ch. 190 p. 125.

hydrazin verblieb im Rückstande und wurde durch Umkrystallisieren aus heissem Alkohole in rein weissen Nadeln vom Smp. 168° erhalten.

Variierende Mengen eines Moleküls dieses β-Monobenzoylphenylhydrazins vermischte ich in einem geräumigen Kolben ohne Rückflusskühler mit aequimolecularen Mengen Acetessigesters und brachte unter Umschütteln frischdestilliertes Phosphortrichlorid in einem 1—1½ Molekülen dieses Säurechlorids entsprechenden und demgemäss auf die angewandten Mengen der anderen Körper bezogenen Verhältnisse in kurzen Intervallen zu. Die Mischung begann sich alsbald zu erwärmen, bei etwa 55° C. setzte eine sich an Heftigkeit rasch steigernde Selbstreaktion ein, welche bei 70° ihren Höhepunkt erreicht haben dürfte. Unter zeitweiser Wärmezufuhr wurde die Temperatur in dieser ungefähren Höhe so lange beibehalten, bis ein Nachlass der Reaktion eingetreten war und das β-Monobenzoylphenylhydrazin sich so gut wie vollständig gelöst hatte. Eine höhere Temperatur kann auf die Ausbeute schädlich wirken; gegebenenfalls ist sie durch rasche Abkühlung zu mässigen. Nach Massgabe der beobachteten Vorsicht erzielte ich wechselnde Mengen von Dibenzoylphenylhydrazin (Smp. 178°) als Nebenprodukt und damit im ursächlichen Zusammenhange eine grössere oder kleinere Menge 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon.

Die Ausbeute hängt demnach hauptsächlich von dem Gelingen des Bestrebens ab, die Dibenzoylphenylhydrazinbildung nach Möglichkeit zu beschränken. — Nur bei Arbeiten in grösserem Masstabe scheint sich die Kondensation träger und unregelmässiger zu vollziehen, was aber erfahrungsgemäss in allen ähnlichen Fällen eintritt, indem wahrscheinlich unkontrollierbare Temperaturdifferenzen Reaktionsverzögerungen, eventuell auch das Unterbleiben der Kondensation einiger Flüssigkeitspartieen bedingen.

Sobald das Aufschäumen fast ganz nachgelassen hatte, und eine homogene, honiggelbe, syrupöse Masse entstanden

war, trug ich, um den Erfolg der Darstellung zu sichern, für eine möglichst vollständige Beseitigung der Nebenprodukte Sorge.

Dies geschah am besten dadurch, dass ich das Reaktionsprodukt in kurzen Zwischenräumen mit soviel 10 % Salzsäure unter Umrühren vermischte, als dem ca. 45 fachen Gewichte des angewandten Benzoylphenylhydrazins entsprach.

Nach längerem Rühren klärte sich die Flüssigkeit unter Abscheidung einer gelblich-körnigen Masse, während sich salzsaures 1-Phenyl 5-methyl.3-pyrazolon in Lösung A befand.

Auch mehrstündiges Stehen führte diese Abscheidung und Klärung herbei, wobei das salzsaure 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon zum Teil in grossen elfenbeinfarbigen Krystallen am Boden und den Wänden des Gefässes festhaftete; es ist jedoch die Rührmethode vorzuziehen.

Die Trennung von der salzsäurehaltigen Flüssigkeit A erfolgte im Nutschtrichter; es hinterblieb eine gelbkörnige Masse, welche stets noch salzsaures 3-Pyrazolon, das durch harzige Stoffe mitgerissen wurde, in ziemlicher Menge einschloss. Auskochen mit 10 % Salzsäure [ca. 10 fache Menge des angewandten Benzoylphenylhydrazins], rasches Abfiltrieren im Nutschfilter, sowie Abkühlung der Lösung auf Zimmertemperatur bewirkten einerseits die Befreiung von Dibenzoylphenylhydrazin, welches auf der siedend heissen Flüssigkeit in Ölform schwamm und auf der Nutsche zurückblieb, andererseits die beim Erkalten der Lösung erfolgende Abscheidung von Benzoesäure. Ihr Filtrat enthielt ausschliesslich 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon in Form eines salzsauren Salzes. (Lösung B).

Die vereinigten salzsauren Lösungen A und B neutralisierte ich genau mit konzentrierter Ammoniakflüssigkeit. Hierdurch wurden die phosphor- und phosphorigsauren Salze in Lösung gehalten, während sich das gesuchte 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon in voluminösen, silberflimmernden

Krystallschüppchen abschied. Der geringste Überschuss von Ammoniak wirkt wieder lösend auf den Niederschlag ein.

Das 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon wurde nach dem Absaugen und Abwaschen mit Äther auf Tontellern abgepresst und aus viel Alkohol umkrystallisiert.

Das Rohprodukt hatte in vielen Fällen bereits die erforderliche Reinheit und den Smp. von 166°. — Die ausgezeichnete Krystallisationsfähigkeit ist mit ein Hauptcharakteristikum des Körpers; aus Alkohol kann man ihn in farblosen Nadelbüscheln, bei sehr langsamer Abkühlung einer chemisch reinen Pyrazolonlösung sogar in messbaren Krystallen erhalten. Eine durchgreifende Reinigung der stark gefärbten Mutterlauge kann durch Tierkohle bewerkstelligt werden, was eine nicht unwesentliche Vermehrung der Ausbeute zur Folge hat.

Ausser der stabilen vorwiegend gebildeten Modifikation gelingt es nicht selten, auch eine bei 157° schmelzende labile Form zu isolieren, dieselbe ist jedoch, wie schon der Name sagt, lediglich eine Übergangsform.

Das 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon ist leicht löslich in Benzol, Chloroform und in verdünnten Alkalien; Kohlensäure scheidet es hieraus wieder ab; in Alkohol löst es sich mässig leicht. —

I. Kohlenwasserstoffbestimmung.

0,1373 g angew. Substanz lieferten 0,3458 g CO_2
0,1373 g „ „ „ 0,0748 g H_2O.

Berechnet:	Gefunden:
C = 68,96 %	C = 68,69 %
H = 5,75 %	H = 6,05 %.

II. Stickstoffbestimmung.

0,1267 gr angew. Substanz lieferten nach Dumas bei 15° C. und 752,5 mm Druck 17,8 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
N = 16,09 %	N = 16,29 %.

Ausbeutetafel.*)

Vorschrift			Ausbeute an 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon	Durchschnittsausbeute, berechnet auf 21,2 g Benzoylphenylhydrazin	Nebenprodukte	
a. Benzoylphenylhydrazin	b. Phosphortrichlorid	c. Acetessigester			a. Dibenzoylphenylhydrazin Smp. 178°	b. Benzoesäure Smp. 120°
15,00	10,0	9,3	7,50	10,60		
21,20	13,8	13,0	8,60	8,60	2,50	
21,20	10,0	20,0	8,70	8,70		
21,20	13,8	13,0	10,10	10,10		
21,20	13,8	13,0	10,30	10,30	3,00	1,60
31,80	20,7	20,0	14,50	9,66	4,90	2,60
42,00	27,6	26,0	13,00	6,56		
84,80	85,0	52,0	32,00	8,00	18,00	
84,80	84,8	52,0	32,50	8,12		
84,80	84,8	52,0	32,10	8,02		
168,00	110,0	104,0	64,00	8,07		
200,00	130,0	125,0	57,00	6,04		

*) Anmkg. zur Tabelle: 1) Aus der vorliegenden Tabelle geht hervor, dass die Ausbeute an 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon mit der Menge des zur Verarbeitung gelangenden Benzoylphenylhydrazins im allgemeinen abnimmt. Bei vorsichtigem Arbeiten erzielt man aus Mengen bis zu 30 gr Benzoylphenylhydrazin durchschnittlich 9—10 gr des 3-Pyrazolons, bei Arbeiten in grösserem Stile etwa 8 gr.

2) Obige Zahlenwerte beziehen sich auf die Rohausbeute an Pyrazolon, welches aus den salzsauren Lösungen A und B durch Fällung mit Ammoniak resultiert. Hiervon liefert beispielsweise Lösung A bei Zugrundelegung von 84,8 gr Ausgangsmaterial 28,00 g = 33 % 3-Pyrazolon; Lösung B: 4,0 g = ca. 4,7 % bei einer Gesamtausbeute von 32 gr. — 10 gr. Rohprodukt erbringen im allgemeinen 7,65 gr analysenreines Pyrazolon, sowie 0,76 gr Pyrazolon vom Smp. 166° aus der Mutterlauge.

II. Darstellung aus β-Monoacetylphenylhydrazin.

Das β-Monoacetylphenylhydrazin kann gleichfalls nach einer Vorschrift von E. Fischer[2] leicht durch Vermischen eines Moleküles Essigsäureanhydrid mit zwei Molekülen Phenylhydrazin hergestellt werden.

Unter starker Erwärmung tritt Braunfärbung der Flüssigkeit und beim Wiedererkalten Erstarren zu einer schwachgefärbten Krystallmasse ein. Dieselbe wird in heissem Wasser zur Lösung gebracht, durch Filtration von vorhandener harziger Verunreinigung befreit und umkrystallisiert in feinen farblosen Blättchen vom Smp. 128,5° erhalten. Dieselben sind, nochmals aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert, analysenrein.

Eine direkte Kondensation der Komponenten durch Vermittelung von Phosphortrichlorid führte auch hier zu 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon.

Demzufolge wurden 15 g β-Monoacetylphenylhydrazin wie oben mit 13 g Acetessigester vermengt und unter dem Abzuge 13,7 g Phosphortrichlorid langsam zugegossen. Es trat alsbald eine weit heftigere Reaktion ein, wie sie beim Verfahren I. beobachtet wurde. Das Ende des Prozesses dokumentiert sich auch hier im Stillstand der Reaktion, welche gleichfalls bei 70° ihren Höhepunkt erreicht haben wird.

Ihrem Verlaufe entsprechend ist sie entweder durch Wärmezufuhr zu unterstützen oder durch Abkühlung abzumindern.

Das syrupöse Reaktionsprodukt goss ich in ein mit etwa 1 Liter 10% Salzsäurelösung gefülltes Sturzglas unter Rühren ein, um es von überschüssigem Phosphortrichlorid und den Nebenprodukten zu befreien. Zur Flüssigkeit setzte ich nun so lange konzentriertes Ammoniak, bis eine vorübergehend eintretende Fällung fast vollständig

[2] E. Fischer, Ann. d. Ch. 190 p. 129.

verschwunden war. Im Verlaufe dieser Operation machte sich ein Farbenumschlag bemerkbar.

Nach dem Absaugen der alkalischen Flüssigkeit auf dem Nutschfilter wurde das 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon durch genaue Neutralisation mit Salzsäure ausgefällt, wobei es sich in leichten, filzig-aggregierten Krystallschüppchen von gelbbräunlicher Farbe in reichlicher Menge ausschied.

Der Niederschlag wurde nach dem völligen Erkalten der durch die Salmiakbildung stark erwärmten Flüssigkeit auf der Nutsche abgesaugt.

Nach wiederholtem Abpressen mit Äther zeigte das Pyrazolon den Smp. 166° und konnte aus Alkohol umkrystallisiert, völlig rein erhalten werden. Die Rohausbeute an 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon betrug bei Verwendung von 15 g Acetessigester acht Gramm. Die Nebenprodukte bleiben während des ganzen Prozessverlaufes bis auf geringe Ausscheidungen harziger Natur in Lösung und wurden deshalb auch, weil für mich nebensächlich, in den Filtraten nicht aufgesucht.

Dieser letztere Umstand sowohl, wie auch die geringeren Darstellungskosten bei zum mindesten gleich guter Ausbeute machen diese Methode noch empfehlenswerter als das erst beschriebene Verfahren.

I. Das salzsaure Salz:

$$C_{10}H_{10}ON_2Cl + H_2O.$$

Dampft man eine Lösung von 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon in verdünnter Salzsäure bis zu einer unmittelbar vor der Krystallisation stehende Konzentration ein, so erhält man beim langsamen Abkühlen das salzsaure Salz des 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolons in flachen,

glänzenden, lanzettlichen Nadeln. Dieselben werden mit wenig Äther gewaschen und auf einer mehrfachen Schicht Filtrierpapier ausgebreitet, im mit Natronkalk beschicktem Exsikkator getrocknet. Das Salz scheint, wie beobachtet wurde, in zwei krystallwasserhaltigen Modifikationen aufzutreten, von denen die erste, kurz nach der Darstellung geprüft, den Smp. 129 ° C. zeigte, während die andere den Smp. 182 ° C. besitzende hin und wieder in noch unaufgeklärter Weise entsteht.

Das salzsaure Salz löst sich frisch bereitet ziemlich leicht in Alkohol, in Wasser so gut wie garnicht.

Beim Erhitzen zerfällt es glatt in 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon, Wasser und Salzsäure.

Ein Platindoppelsalz, dessen Darstellung auf mehrfache Art versucht wurde, scheint das 3-Pyrazolon im Gegensatz zum 5-Pyrazolon nicht zu geben.

Beim ersten Versuche wurde eine konzentrierte absolut alkoholische Lösung des 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolons mit einer gleich hergestellten Lösung von Platinchlorid, welcher einige Tropfen Salzsäure zugefügt waren, zusammengebracht und das ganze der langsamen Verdunstung überlassen.

Bei einem zweiten Versuche wandte ich gleiche Lösungen in konzentrierter Salzsäure an, die schliesslich bis zur Krystallisation verdampft wurden.

Die Gegenwart von Wasser konnte dem Vereinigungsbestreben hinderlich sein, deshalb wurde dasselbe bei einem drittem Versuche völlig ausgeschlossen, indem in eine mit wasserfreiem Alkohole hergestellte Lösung von 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon und Platinchlorid Salzsäuregas eingeleitet wurde.

Bei sämtlichen drei Methoden wurde das Phenylmethylpyrazolon teils als solches, teils in Form seines salzsauren Salzes zurückgewonnen.

Chlorbestimmung.

0,2466 g Substanz lieferten 0,1528 g AgCl.

Berechnet:	Gefunden:
Cl = 15,60 %.	Cl = 15,40 %.

Das schwefelsaure Salz:

$C_{10} H_{11} O_5 N_2 S.$

Wird ein Molekül des Pyrazolons mit einem Überschusse von verdünnter Schwefelsäure stark eingeengt, so erstarrt die Lösung innerhalb mehrerer Stunden zu einem dichten Haufwerk langer büscheliger Nadeln, welche mit Äther gewaschen, auf Tonteller abgepresst und im Natronkalkexsikkator getrocknet werden.

Ein Umkrystallisieren erschien nicht ratsam wegen der Dissociationsgefahr des Salzes.

Sein Schmelzpunkt wurde bei 84° C. gefunden. Es zeigt die Löslichkeitsverhältnisse des salzsauren Salzes.

Schwefelbestimmungen.

I. 0,4596 gr Substanz lieferten 0,3918 gr $BaSO_4$.
II. 0,5404 gr Substanz lieferten 0,4762 gr $BaSO_4$.

Berechnet:	Gefunden:
S = 11,80 %	I. S = 11,72 %. II. S = 12,1 %.

Das Pikrat:

$C_{16} H_{12} O_8 N_5.$

Werden berechnete Mengen konzentrierter alkoholischer Lösungen des 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolons und der Pikrinsäure in einem Glasschälchen gemischt und der freiwilligen Verdunstung überlassen, so krystallisiert das Pikrat des Pyrazolons in bernsteingelben breiten Tafeln aus.

Eine eventuell nötige Befreiung von anhaftender Pikrinsäure (Smp. 122°) wird durch Waschen der Krystalle

mit Eisessig auf Tonteller und wiederholtes Umkrystallisieren ermöglicht. Das Salz ist sehr schwer in Wasser und Eisessig, leichter in Alkohol löslich und schmilzt bei 141° C.

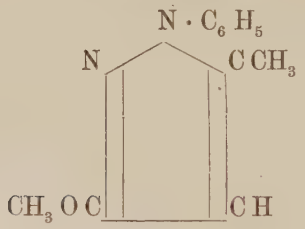
Stickstoffbestimmung.

0,1472 g Substanz lieferten bei 19° C. unter 759,5 mm Druck nach Dumas 22,3 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
N = 17,41 %	N = 17,40 %.

1-Phenyl 5-methyl 3-methoxypyrazol.

Pseudoisopyrin.



$C_{11}H_{12}ON_2$. — Mol.-Gew. 188.

Die gesondert hergestellten absolut alkoholischen Lösungen von 6,9 g met. Natrium und 52 g 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon wurden bei gewöhnlicher Temperatur zusammengegossen und 64 g Jodmethyl (demnach ein grosser Überschuss) zugegeben.

Die alkalische Reaktion verschwand durchschnittlich nach Ablauf von vierundzwanzig Stunden, wobei eine Trübung der gelblichen Flüssigkeit eintrat und sich Jodnatrium abschied. Nach dem Absaugen wurde der Alkohol auf dem Wasserbade abdestilliert und schliesslich das ganze zum Zwecke seiner völligen Vertreibung im Porzellanschälchen vorsichtig eingedampft. Es resultierte eine in honigartiger Flüssigkeit suspendierte Salzmasse,

welche voraussichtlich Isopyrin, dessen jodwasserstoffsaures Salz, sowie den Methylester des 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolons neben Jodnatrium enthalten konnte. Zur Trennung dieser Produkte verfuhr ich in folgender Weise: Das syrupöse Gemenge wurde mit Wasser versetzt, um das von ihm leicht aufgenommene Isopyrin zu lösen und das abgeschiedene Öl mit Äther ausgeschüttelt. Da die wässerige Lösung meist noch geringe Mengen des Öls, beziehungsweise des esterartigen Körpers zurückhält, wurde dieselbe durch Eindampfen konzentriert und erneut mit Äther ausgeschüttelt.

Den wässerigen Anteil verdampfte ich hierauf zur Staubtrockene, worauf mir die vollkommene Trennung der organischen Verbindung von anorganischen Resten durch mehrmaliges Ausziehen mit wasserfreiem Chloroform leicht gelang. Nach dem Abdunsten des Chloroforms hinterblieben derbe, schwachrot gefärbte Krystallkrusten, welche durch Abpressen auf Tonteller oberflächlich gereinigt, zur vollen Reinigung in heissem Toluol gelöst wurden. Nach dem Kochen dieser Lösung mit Tierkohle wurden bei der langsamen Verdunstung des Filtrates grosse, wasserhelle, teilweise glasig durchsichtige und messbare Krystalle vom Smp. 113° erhalten, welche sich ausserdem durch die bekannten Isopyrinreaktionen als chemisch reines Isopyrin ergaben.

Die Ausbeute an Isopyrin betrug 22 g.

Zum vollkommenen einwandsfreien Beweise seiner Antipyrinnatur wurde das Produkt später in das Chlormethylat bezw. in Isothiopyrin übergeführt und in dieser Form analysiert.

Die den vermutlichen Ester in sich bergenden, schwach gelb gefärbten Ätherausschüttelungen hinterliessen (nach dem Trocknen mit ausgeglühtem Kaliumkarbonat und Abdestillieren des Äthers) 14 g eines öligen Produktes von ausgesprochenem Estergeruche. Dem Öle haftete, wie ein Probeversuch zeigte, immer noch Isopyrin in kleinen

Mengen an. Da dieses mit Wasserdämpfen nicht flüchtig ist, so wurde der Ester mittelst dieser abgeblasen, — was ziemlich langsam erfolgt — und dadurch isopyrinfrei erhalten, so dass er eine Rotfärbung mit Eisenchlorid nicht mehr zeigte.

Eine Weiterbehandlung des Destillates im oben beschriebenen Sinne isolierte ihn als gelbgefärbtes Öl, dessen völlige Reinigung teils durch Vakuumdestillation bei 157—161° unter 16 mm bezw. 162—168° unter 18 mm Druck, teils durch Destillation unter gewöhnlichem Drucke herbeigeführt wurde, wobei das Öl zwischen 273 und 275° C. wasserhell überging. Es kann dieses Verhalten zugleich als ein Unterscheidungsmerkmal vom Isopyrin gelten, welches bei gewöhnlichem Drucke nicht destillierbar ist.

Der Ester gibt die Knorr'sche Pyrazolinreaktion nach Reduktion mit alkoholischem Natrium in vollkommener Weise (fuchsinfarbig). Er stellt ein farbloses Öl dar, welches sich leicht in Alkohol und Äther, in nur geringem Grade jedoch in Wasser löst. Ebenso ist er bereits in verdünnter Salzsäure löslich, besitzt also basischen Charakter.

Die quantitative Analyse bestätigte, dass in dem Öl das 1-Phenyl 5-methyl 3-methoxypyrazol vorlag.

I. Kohlenstoffbestimmung.

I. 0,1514 g Substanz ergaben 0,3895 g CO_2
II. 0,1661 g „ „ 0,4296 g „

Berechnet: Gefunden:
C = 70,21 % I. C = 70,16 %, II. C = 70,53 %

II. Wasserstoffbestimmung.

I. 0,1514 g Substanz ergaben 0,0902 g H_2O
II. 0,1661 g „ „ 0,0973 g „
III. 0,1260 g „ „ 0,0710 g „

Berechnet: Gefunden:
H = 6,35 % I. H = 6,61 % II. H = 6,5 %, III. H = 6,26 %

III. Stickstoffbestimmung.

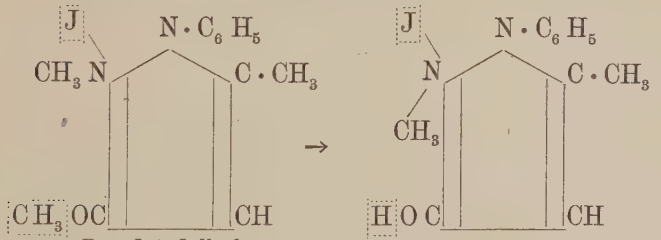
I. 0,1324 g Substanz lieferten bei 22° Temperatur unter 760 mm Druck 17,2 ccm N.

II. 0,1212 g Substanz lieferten bei 18° Temperatur unter 756 mm Druck 16 ccm N.

Berechnet: Gefunden:

$N = 14{,}89\ \%$ I. $N = 14{,}71\ \%$, II. $N = 15{,}16\ \%$.

Einwirkung von Jodmethyl auf 1-Phenyl 5-methyl 3-methoxypyrazol.



Pseudojodalkylat des Isopyrins.

Jodwasserstoffsaures Salz des Isopyrins.

Eine dreistündige Erwärmung des 1-Phenyl 5-methyl 3-methoxypyrazols am Rückflusskühler mit viel überschüssigem Jodmethyl auf dem Wasserbade brachte das Gemenge plötzlich zum Erstarren. Es entstand ein Haufwerk gelblicher federiger Krystalle, welche auf einer Tonplatte rasch abgepresst, in wenig absolutem Alkohol gelöst und durch längeres Stehen mit wasserfreiem Äther im geschlossenen Kölbchen in Form voluminöser Nadeln erhalten wurden. Sie zeigten einen Smp. von 198° und die Jodreaktion. Wiederholte Analysen dieses Produktes ergaben stets einen zu geringen Jodgehalt für das Pseudojodalkylat des Isopyrins und zwar nahm dieser beim Aufbewahren des Präparates fortschreitend ab. Weitere Versuche zeigten, dass bei dem wiederholten Abdampfen der wässerigen Lösung dieses Produktes fast reines Isopyrin erhalten wurde, indem das gebildete Pseudojodalkylat wahrscheinlich in das jodwasserstoffsaure

Salz und dieses unter Abgabe bezw. Zersetzung des Jodwasserstoffes in Isopyrin überging. Die hinterbleibenden derben Krystalle lösten sich nach entsprechender Reinigung in wasserfreiem Äther so gut wie vollständig. Nach dem Abdunsten desselben resultierten reinweisse Krystalle vom Smp. 111°, welche die charakteristischen Eigenschaften des Isopyrins ergaben.

Diese geringe Abweichung vom gewöhnlichen Smp. des Isopyrins (113°) wurde, ebenso wie beim Antipyrin, schon des öfteren beobachtet. Auch ein Erwärmen des Jodalkyladditionsproduktes mit Natronlauge führte zur Isopyrinbildung, welche hier unter Abscheidung feiner Öltröpfchen vor sich ging.

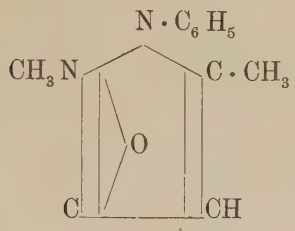
Somit war der Beweis sowohl für den successive als auch momentan herbeiführbaren Übergang des Additionsproduktes in Isopyrin erbracht und es handelte sich nun darum, welche von den bereits bei den 5-Pyrazolonen durch Knorr beobachteten Übergangsphasen auf die 3-Pyrazolone anwendbar sei.

Leider lässt die bisherige Unausführbarkeit einer sicheren quantitativen Analyse des Körpers diese Frage bis auf weiteres noch offen, so sicher fundiert andererseits die Bildung eines Additionsproduktes — sei es in Form des Pseudojodalkylates bezw. des jodwasserstoffsauren Salzes des Isopyrins oder vielleicht auch beider nebeneinander — ist. Der hohe Schmelzpunkt des Körpers, seine Krystallisations- und Lösungsverhältnisse, die Tatsache, dass das jodwasserstoffsaure Salz gleichfalls ein unbeständiger Körper ist und nicht zuletzt seine qualitative Analyse weisen darauf hin. Die Wahrscheinlichkeit der neben einander verlaufenden Bildung beider Körper wird durch die verhältnismässig hohe Einwirkungstemperatur, wie durch die Möglichkeit erhöht, dass die einzelnen Phasen, welche die Bildung verschiedener Brückenkörper auf dem Wege zum Isopyrin begünstigen können, Funktionen der Temperatur sind.

Isoantipyrin.

(Abgekürzt: Isopyrin.)

1-Phenyl 2,5-dimethyl 3-pyrazolon.



$C_{11} H_{12} N_2 O$ — Mol.-Gew = 188.

Wie bereits im vorausgehenden Abschnitte angegeben, bildet sich diese Verbindung einerseits durch direkte Einwirkung von Jodmethyl auf 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon bei gewöhnlicher Temperatur, andererseits durch Einwirkung dieses Körpers bei Wasserbadtemperatur auf den isolierten Sauerstoffester des Pyrazolons.

Um diese von mir neu aufgefundene Methode mit der bekannten der Ausbeute nach zu vergleichen und die Identität der beiderseits erhaltenen Isopyrine festzustellen, wurde entsprechend der Vorschrift von Lederer[3] vom Jahre 1887 eine grössere Menge 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon in wenig Methylalkohol gelöst, mit etwas mehr als der berechneten Menge Jodmethyl versetzt und im Einschmelzrohre auf 100—110° vier Stunden lang erhitzt.

Bei Öffnung der Röhre wurde ein gewisser Druck wahrgenommen; der Inhalt bestand teils aus Krystallen, teils aus Flüssigkeit, welche, zumal beim Ausgiessen, alsbald gleichfalls erstarrte. Die Krystalle stellen das gebildete jodwasserstoffsaure Salz, also einen Teil des zu erwartenden Reaktionsproduktes dar.

[3] Lederer, Journ. f. pr. Ch. 45 p. 90.

Zur Gewinnung der Gesamtmenge desselben wurde der Rohrinhalt mit einer zur Lösung eben hinreichenden Menge absolutem Alkohol versetzt und entweder unter Zusatz von viel wasserfreiem Äther bei einigem Stehen im verschlossenen Kolben ausgefällt oder — nach Lederer — der alkoholbefreite Rückstand in Wasser gelöst, die hierbei abgeschiedenen harzigen Produkte entfernt und die mit schwefliger Säure entfärbte filtrierte Lösung durch vorsichtiges Einengen zur Krystallisation gebracht. Besonders in letzterem Falle wurde eine teilweise Dissociation unter Isopyrinbildung beobachtet. Dieser Umstand beeinträchtigt die quantitative Analyse des Salzes.

In beiden Fällen wurden weisse voluminöse Krystallnadeln erhalten, welche sich leicht in Wasser und Alkohol, nicht in Äther lösten. Der Schmelzpunkt des Körpers kann infolge der langsam fortschreitenden Zersetzung des Salzes nicht mit völliger Bestimmtheit angegeben werden; ich fand ihn bei einer der Darstellung des Produktes sogleich folgenden Bestimmung bei 202°.

Die Überführung dieses Salzes in Isopyrin vollzog sich aus den obenersichtlichen Gründen sehr leicht. Sie wurde durch Schütteln der konzentriert wässerigen Lösung des jodwasserstoffsauren Salzes mit einer konz. Pottaschelösung im Scheidetrichter herbeigeführt. Die Abscheidung des Isopyrins erfolgte in Gestalt eines gelblichen, fischartig riechenden Öles, welches durch Chloroform von der Pottaschelösung getrennt werden konnte. Nach dem Verdunsten des Chloroforms hinterblieben harte, gelbliche Krystallkrusten, welche in einer bereits früher beschriebenen Weise gereinigt wurden.

Die wasserklaren, wohlausgebildeten Krystalle lösten sich entsprechend denen des 5-Antipyrins äusserst leicht in Wasser, leicht auch in Alkohol, Chloroform, heissem Benzol und Toluol, schwer in Äther. Smp. 113°.

Das derart erhaltene Isopyrin erwies sich mit dem

nach obigen Angaben dargestellten völlig identisch. Die Analyse des durch Einwirkung von Jodmethyl auf 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon in der Kälte erhaltenen Präparates ergab folgende Zahlen.

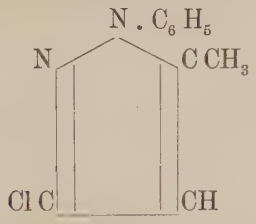
Kohlenwasserstoffanalyse.

I. 0,125 g Substanz lieferten 0,3201 g CO_2
II. 0,125 g „ „ 0,0732 g H_2O.

Berechnet:	Gefunden:
C = 70,21 %	C = 69,84 %
H = 6,38 %	H = 6,5 %.

1-Phenyl 5-methyl 3-chlorpyrazol.

I. Methode: Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon und Isopyrin.



$C_{10} H_9 N_2 Cl$ — Mol.-Gew. 192,5.

Im Prinzipe deckt sich die zu schildernde Einwirkung des Phosphoroxychlorids mit den Ergebnissen der Einwirkung dieses Säurechlorides auf die Schwesterverbindungen des 3-Pyrazolons, nämlich des 1-Phenyl 3-methyl 5-pyrazolons und des Antipyrins.

Am raschesten und leichtesten führt der über das vorbesprochene Isopyrin geleitete Weg zum Ziele. Das Isopyrin wurde im Verhältnisse von einem Moleküle zu 1½ Molekülen Phosphoroxychlorid einer Temperatur von 160—175° im Ölbad ausgesetzt und hierdurch

innerhalb einiger Stunden nahezu quantitativ in das 1-Phenyl 5-methyl 3-chlorpyrazol verwandelt. Das hierbei abgespaltene Chlormethyl entwich beim Öffnen der Röhre und war leicht nachweisbar.

Besagte Operation gelingt natürlich mit gleichem Erfolge auch im Einschmelzrohre bei 150—160°.

Die Gewinnung des 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolons durch Behandlung mit Phosphoroxychlorid weicht hingegen in einigen sehr wesentlichen Einzelheiten von der bei den 5-Pyrazolonen[4] beobachteten Einwirkungsart ab.

Unter Beibehaltung des bei der Darstellung der 5-Chlorpyrazole angewandten Molekularverhältnisses von 1 Molekül Pyrazolon zu $1^1/_2$ Molekül Phosphoroxychlorid wurde das Gemisch beider in mehreren Versuchsreihen auf verschieden hohe Temperatur erhitzt. Es ergab sich hierbei, dass bei Temperaturen von 140—150° das 3-Pyrazolon unangegriffen bleibt und lediglich die Bildung eines salzsauren Salzes vom Smp. 129° herbeigeführt wird; bei 160° zeigten sich bereits Spuren eines rötlichen Öles; bei 175° trat die Bildung geringerer Mengen von Chlorpyrazol ein, während sich bei 205—210° die Hauptreaktion vollzog, welche nach 17stündiger Einwirkung eine vollständige, fast quantitative Umsetzung in Chlorpyrazol erbrachte. — Der Temperaturunterschied beträgt demnach gegenüber Beobachtungen bei Darstellung der 5-Chlorpyrazole (150—160°) ca. 55—60°.

Das braune syrupöse Reaktionsprodukt liess während des langsamen, von kräftigem Rühren begleiteten Eingiessens in viel kaltes Wasser ein schweres braunschwarzes Öl fallen.

Unter weiterer Fortsetzung des Rührens alkalisierte man hierauf die stark sauere Flüssigkeit mit konzentrierter Sodalösung, wodurch zugleich die Ölabscheidung noch

[4] cf. Anmerkung 12 (Theoret. Teil).

erleichtert wurde. Das Öl wurde ihr durch wiederholte Ätherausschüttelung entzogen, die ätherische Lösung durch Filtration von harzigen Verunreinigungen befreit und das Lösungsmittel abdestilliert. Auf solche Art vorgereinigt, wird, wie ich fand, das Öl von den Wasserdämpfen, welche seine Reinigung bewirken, leichter übergeführt, so dass es reichlich und fast farblos, wenn auch immerhin noch sehr langsam überging. Das milchige, von grösseren und kleineren Ölpartieen durchsetzte Filtrat extrahierte ich neuerdings mehrmals mit Äther. Die vereinigten Ätherschichten wurden mit ausgeglühter Pottasche getrocknet und das Filtrat entäthert. Es resultierte ein schwachgelb gefärbtes, schweres Öl von schwach aromatischem Geruche, welches bei wiederholter Fraktion unter gewöhnlichem Drucke bei 304° C., im Vakuum unter 15 mm Druck bei 170° C. konstant und wasserhell überging, ein Verhalten, welches wiederum von demjenigen des 5-Chlorpyrazols abweicht, da dieses bereits bei 261° C. unter gewöhnlichem Drucke, sowie bei 134° C. unter 10 mm Druck überdestilliert.

Das Verhältnis von 1 Molekül 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon zu 2 Molekülen Phosphoroxychlorid schien einigen Versuchen zufolge die Einwirkung der Komponenten zu erleichtern.

II. Methode: Einwirkung von Phosphortrichlorid auf 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon.

In ganz ähnlicher Weise und bei gleicher Temperatur vollzieht sich, wie ich nachwies, die Chlorpyrazolbildung durch Phosphortrichlorid.

Die Ausbeuten sind hier allerdings etwas geringer, aber keineswegs schlecht; amorpher, hellroter Phosphor kommt dabei zur Abscheidung, kann aber durch Filtration

von der getrockneten ätherischen Chlorpyrazollösung getrennt werden, worauf das ätherbefreite Öl im Vakuum gereinigt wird.

III. Methode: Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon.

Ein Molekül Phenylmethyl 3-pyrazolon wurde mit $1^1/_2$ Molekülen Phosphorpentachlorid in ein Rohr eingeschlossen und zwölf Stunden lang auf 200—205° C. erhitzt. Die Öffnung der Röhre ergab das Vorhandensein hohen Druckes bei reichlichem Entströmen von Salzsäuregas.

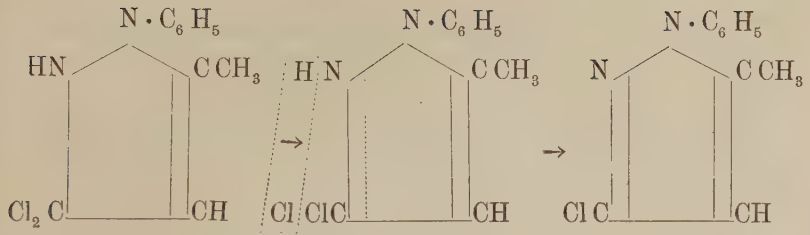
Das Reaktionsprodukt wurde in der unter Methode I geschilderten Weise vom überschüssigen Phosphorpentachlorid befreit und das sich abscheidende Öl ganz analog diesem Verfahren mit Wasserdämpfen abgeblasen, wobei es jedoch nur sehr langsam überging.

Das dem wässerigen Destillate durch Äther entzogene, fast farblose getrocknete Öl ging im Vakuum bei 180° C. unter 15 mm Druck wasserhell über und besass einen eigenartigen, aromatischen Geruch; bei gewöhnlichem Drucke destillierte es zwischen 310—315° C. unter Gelbfärbung und nachweisbarer Salzsäureabspaltung.

Die Analyse des farblosen Öls ergab sehr abweichende Resultate, welche sich dem berechneten Chlorgehalte eines Dichlorpyrazols bald sehr näherten, bald sich bedeutend davon entfernten.

Gefunden: 29,56 % Cl — 24,06 % Cl — 27,00 % Cl —
Berechnet: 30,70 %.

Unter Bezugnahme auf das erste der Berechnung nahe kommende Resultat darf die Bildung eines Körpers von der Zusammensetzung: $C_{10}H_{10}N_2Cl_2$



Bildung von 1-Phenyl 5-methyl 3-chlorpyrazol aus 1-Phenyl 5-methyl 3,3-dichlorpyrazol.

in erster Phase des Prozesses angenommen werden. In demselben wäre demnach der Sauerstoff der in 3-Stellung befindlichen Gruppe CO durch zwei Chloratome ersetzt. Das eine der beiden scheint aber derartig labil zu sein, dass es die Neigung besitzt, mit dem am Stickstoff in 2-Stellung stehenden Wasserstoffatome als Salzsäure auszutreten, welche sich mit Teilen des so gebildeten Monochlorpyrazols zum salzsauren Salze desselben vereinigt.

Diese Tatsache dokumentiert sich auch in der Ausscheidung seideglänzender zarter Nädelchen innerhalb des Chlorpyrazols nach längerem Stehen. Die Kryställchen gaben am ausgeglühten Kupferdrahte die Chlorreaktion. Wenn aber alle diese Erscheinungen wirklich zutrafen, so musste ein teilweise angelagertes zweites Chloratom durch längeres Erhitzen des Öles vollständig entfernt und ein experimenteller Nachweis des gewöhnlichen 1-Phenyl 5-methyl 3-chlorpyrazols möglich sein.

Dies war auch in der Tat der Fall; eine Probe farblosen Öles in einem Reagenzrohre längere Zeit erhitzt, verfärbte sich mehr und mehr und wurde schliesslich unter nachweisbarer Salzsäureabgabe braunschwarz.

Es weicht also dieses Verhalten von dem bei den 5-Chlorpyrazolen beobachteten vollständig ab, da dort durch Phosphorpentachlorid ein Ersatz der zwei in 4-Stellung befindlichen Wasserstoffatome beobachtet wurde.[5]

[5] Knorr, Ann. d. Ch. 238, 178.

Nach wiederholter Destillation in einem Fraktionskölbchen ging das vorgenannte Produkt schliesslich zwischen 298 und 304° C., dem Siedepunkte des gewöhnlichen Chlorpyrazols fast farblos über. Es lässt sich somit das Chlorpyrazol des 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolons auch durch Erhitzen mit Phosphorpentachlorid darstellen.

Das 1-Phenyl 5-methyl 3-chlorpyrazol stellt eine wasserhelle, ölige, dickliche schwere Flüssigkeit dar, deren spezifisches Gewicht bei 19° C. = 1,2054 (1-Phenyl 3-methyl 5-chlorpyrazol = 1,1999), deren Brechungsexponent n = 1,5845 betrug, sie steht demnach bezüglich ihres Brechungsvermögens zwischen dem Anisöl n = 1,56 und dem Bittermandelöl n = 1,60.

Im reinen Zustande besitzt das Öl einen nur schwach aromatischen Geruch und ist gleich seinem Isomeren in der Reihe der 5-Pyrazolone ein äusserst reaktionsfähiger Körper; so bildet es mit diesem im Einklang äusserst leicht Halogenmethylate und addiert Brom in reichlicher Menge.

Das 1-Phenyl 5-methyl 3-chlorpyrazol scheint aber andererseits eine noch etwas schwächere Base, als sein Isomeres in der 5-Reihe zu sein, denn trotz leichter Bildung sind z. B. die Halogenderivate viel unbeständiger als beim 5-Chlorpyrazol. Das 3-Chlorpyrazol ist in mässig konzentrierter Salzsäure leicht löslich und wird hieraus durch viel Wasser wieder abgeschieden; eine mit verdünnter Natronlauge gekochte Probe des Öles lieferte ein chlorfreies Filtrat, ein Zeichen für die feste Bindung des Chlors. Erhitzt man einige Tropfen Chlorpyrazol mit metallischem Natrium in absolut alkoholischer Lösung und versetzt diese Lösung mit Wasser und verdünnter Schwefelsäure, so wird nach Vertreibung des Alkohols durch einen Tropfen Kaliumchromatlösung eine karmoisinrote Färbung hervorgerufen.

Das 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon ist in Alkohol, Äther, Chloroform, Eisessig und Petroläther, ebenso in

Ligroin, Tetrachlorkohlenstoff und Toluol leicht löslich, unlöslich in Wasser.

I. Kohlenwasserstoffbestimmung.

(Substanz dargestellt aus 3-Pyrazolon und Phosphoroxychlorid.)

a.

I. 0,2527 g Substanz ergaben 0,5735 g CO_2
II. 0,2219 g „ „ 0,5054 g CO_2.

Berechnet: Gefunden:
C = 62,33 %. I. C = 61,89 %, II. C = 62,11 %.

b.

I. 0,2527 g Substanz lieferten 0,1114 g H_2O
II. 0,2828 g „ „ 0,1131 g H_2O
III. 0,2219 g „ „ 0,0968 g H_2O.

Berechnet: Gefunden:
H = 4,67 %. I. H = 4,89, II. H 4,44, III. H 4,84 %.

II. Stickstoffbestimmung nach Dumas.

I. 0,2459 g Substanz lieferten bei 19° C. unter 750,4 mm Druck 32 ccm N.
II. 0,2376 g Substanz lieferten bei 19° unter 755 mm Druck 30 ccm N.

Berechnet: Gefunden:
N = 14,54 %. I. N = 14,75 %, II. N = 14,41 %.

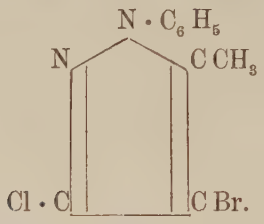
III. Chlorbestimmung nach Carius.

Die vollständige Zersetzung des Körpers erfolgte erst bei 290—300° nach 18stündigem Erhitzen. Nach 12stündigem Erhitzen bei 250° wurde nur ein Teil zersetzt, der andere in ein Nitroprodukt übergeführt, welches in der Flamme verpuffte. Der Körper wurde mit 2,5—3 ccm chlorfreier Salpetersäure versetzt.

I. 0,424 g Substanz gaben 0,323 g Ag Cl.
II. 0,395 g „ „ 0,293 g Ag Cl.

Berechnet für 1 Cl.: Gefunden:
Cl = 18,44 %. I. Cl = 18,84 %, II. Cl = 18,35 %.

1-Phenyl 5-methyl 4-brom 3-chlorpyrazol.



$C_{10} H_8 N_2 Cl Br$. -- Mol.-Gew. = 271,5.

Eine petrolätherische Lösung von 1-Phenyl 5-methyl 3-chlorpyrazol bezw. eine Eisessiglösung desselben wurde mit einem Überschusse von gleicherweise verdünntem Brom, respektive einer Bromlösung in Eisessig behandelt, bis die bei der jedesmaligen Zugabe auftretende Färbung nicht mehr verschwand.

Diese mit einer schwachen Erwärmung verbundene Erscheinung kennzeichnet die vollzogene Reaktion. Die hierbei gemachten Beobachtungen waren doppelter Art, je nach Wahl des einen oder anderen Verdünnungsmittels.

Während nämlich eine Bromierung in Eisessiglösung kein festes Produkt, selbst nicht nach längerem Rühren unter Eiskühlung bezw. mehrtägigem Stehen erzeugt, tritt dies bei Anwendung von Petroläther innerhalb sehr kurzer Zeit und ohne Kühlung derart ein, dass der Glasstab in die erstarrende Masse eingewachsen erscheint. Der gebildete feste Körper besitzt eine gelblichweisse Farbe, konnte aber wegen seiner Unbeständigkeit nicht analysiert werden. Ich behandelte ihn nach Abguss des Petroläthers mit alkoholischer Kalilösung bis zur Entfärbung, fügte hierauf Wasser zu und destillierte das sich reichlich abscheidende rotbraune Öl im Vakuum, wo es bei 191 bis 194° C. unter 15 mm Druck mit gelbgrüner Farbe überging. Es besass einen eigenartigen Geruch.

Chlorbestimmung.

Dieselbe wurde im Verbrennungsofen durch Erhitzen mit chlorfreiem Kalk innerhalb 3½ Stunden ausgeführt.

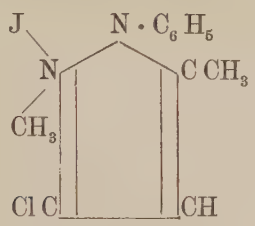
Die in viel warmes Wasser gegebene pulverige Masse wurde auf dem Wasserbade unter tropfenweiser Zugabe von verdünnter Salpetersäure gelöst und nach Filtration mit Silbernitrat weiter behandelt.

0,250 g Substanz lieferten 0,301 g Ag Cl + Ag Br.

Der Gewichtsverlust beim Erhitzen in Chlorstrom betrug 0,0412 g.

Berechnet.	Gefunden.
Br. = 29,46 %, Cl = 13,07 %	Br. 29,60 %, Cl. 12,56 %

Jodmethylat des 1-Phenyl 5-methyl 3-chlorpyrazols.



$C_{11} H_{12} N_2 Cl J = 334,5.$

Gleiche Teile Chlorpyrazol und Methylalkohol wurden mit der 1½fachen Menge Jodmethyl im Einschmelzrohre innerhalb eines Zeitraumes von 5 Stunden auf 110—115° erhitzt. Das durch vorsichtiges Abdampfen des Alkohols bis zur bevorstehenden Krystallisation konzentrierte Einwirkungsprodukt behandelte ich so lange mit wasserfreiem Äther, als Flockenbildung eintrat, ein Vorgang, welcher durch Reiben der Gefässwände mit einem Glasstabe noch beschleunigt werden kann. Durch Abpressen auf Tonteller unter Ätherzusatz und darauf folgendes Umkrystallisieren aus Alkohol oder Wasser, erhält man rein weisse, wohlausgebildete voluminöse Nadeln. Das Salz löst sich schwer in Wasser von gewöhnlicher Temperatur, leicht in Alkohol, in Äther ist es ganz unlöslich. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ.

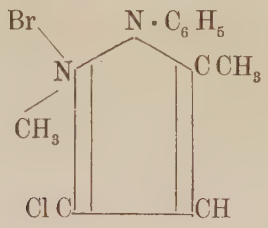
Das Jodmethylat besitzt keinen eigentlichen Schmelzpunkt, der Zersetzungspunkt liegt bei 177°; doch tritt die Zersetzung nicht so lebhaft ein, wie beim anschliessend zu besprechenden Chlor- oder Brommethylat.

Jodbestimmung.

0,4136 g Substanz lieferten 0,2886 g Ag J.

Berechnet:	Gefunden:
J = 37,96 %.	J = 37,69 %.

Brommethylat des 1-Phenyl 5-methyl 3-chlorpyrazols.



$C_{11} H_{12} N_2 Cl Br = 287{,}5$ Mol.-Gew.

In ein durch Eismischung vorgekühltes mit einem Molekül Phenylmethyl 3-chlorpyrazol gefülltes Einschmelzrohr wurden 1½ Moleküle eisgekühltes Brommethyl eingegossen und das Rohr unter Beibehaltung dieser Kühlung sofort zugeschmolzen. Ich hängte es alsdann in ein Wasserbad, welches zum Sieden erhitzt wurde und überliess es dessen Einfluss vier Stunden lang. Die Anlagerung des Brommethyls vollzog sich innerhalb dieser Zeit fast quantitativ. Ein Haufwerk wohl ausgebildeter, weisser nadelförmiger Krystalle haftete an den Wänden des Rohres.

Nach vollständiger Abkühlung wurde es geöffnet, die Krystalle auf der Saugflasche mit wasserfreiem Äther gewaschen und aus Äther-Alkohol umkrystallisiert. Das Brommethylat wurde so in langen Nädelchen analysenrein gewonnen.

Das Brommethylat ist unter den Halogenmethylaten das beständigste Produkt.

Die Zersetzung desselben beginnt erst bei 197° unter lebhafter Abspaltung von Brommethyl und ist für gewöhnlich bei 201° vollendet. Leicht löslich in Wasser und Alkohol, wird es von Äther nicht aufgenommen.

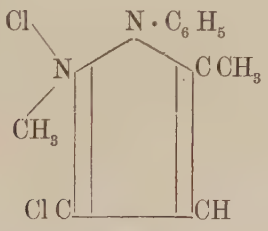
Brombestimmung.

0,3105 g Substanz lieferten 0,2029 g Ag Br.

Berechnet:	Gefunden:
Br = 27,81 %.	Br = 27,79 %.

Chlormethylat des 1-Phenyl 5-methyl 3-chlorpyrazols.

Isopyrinchlorid.



$C_{11} H_{12} N_2 Cl_2 + H_2O = 260{,}0$ Mol.-Gew.

Die Bildung des Chlormethylats des 1-Phenyl 5-methyl 3-chlorpyrazols erfolgt bei bedeutend niederer Temperatur und in kürzerer Zeit, wie bei seinem Verwandten in der 5-Pyrazolreihe.

Zur Gewinnung boten sich mir drei Wege.

Das zur Ausführung der ersten Methode benötigte Isopyrin resultierte aus der früher geschilderten Behandlung einer alkalischen Lösung des 1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolons mit Jodmethyl in der Kälte. Ich legte dieses Produkt dem gegenwärtigen Versuche in der Absicht zu Grunde, durch dessen Überführung in das Chlormethylat bezw.

in das Isothiopyrin die schon anderweitig festgestellte Identität mit dem nach Lederer's Vorschrift gewonnenen Isopyrin auch auf diese Art zu beweisen.

a. Ein Molekül Isopyrin wurde mit $1^1/_2$ Molekülen Phosphoroxychlorid im Einschmelzrohre innerhalb eines Zeitraumes von 5 Stunden auf 115—120° erhitzt.

Die vorsichtige Öffnung der erkalteten Rohre veranlasste das Entströmen von etwas abgespaltenem Chlormethyl, ein Beweis dafür, dass die Chlormethylatbildung nicht quantitativ eingetreten war, andererseits bezeugte eine in nur sehr geringem Masse erfolgte Abscheidung von Chlorpyrazol beim Eingiessen des Reaktionsproduktes in Wasser, dass die Ausbeute einer quantitativen sehr nahe kam. Die Wahl obiger Einwirkungstemperatur dürfte unter Bezugnahme auf dieses Verhalten am geeignetsten erscheinen, zumal eine nebenher verlaufende Bildung von Chlorpyrazol niemals vollständig vermeidbar sein wird. Eine nur wenig gesteigerte Temperatur — versuchsweise wurde sie auf 125—130° erhöht — scheint die Ausbeute bereits zu ungunsten des Chlormethylates zu beeinflussen, da hierbei mehr Chlorpyrazol entsteht.

Eine bei 150—160° gewählte, also im Sinne der quantitativen Chlormethylatbildung des 1-Phenyl 3-methyl 5-chlorpyrazols erhöhte Temperatur hat auf Seite der 3-Pyrazolone bereits den glatten Zerfall des bei aufsteigender Temperatur gebildeten Chlormethylates des 1-Phenyl 5-methyl 3-chlorpyrazols in Chlorpyrazol und Chlormethyl zur Folge. Diese Beobachtungen stehen im Einklange mit der äusserst leichten Zersetzbarkeit des obigen Chlormethylates.

Das Chlorpyrazol wurde der aus dem Eingusse des syrupösen Einwirkungsproduktes in viel Wasser resultierenden salzsauren Lösung nach deren Alkalisierung mittelst Soda durch Ätherausschüttelung entzogen. Die filtrierte Lösung dampfte ich auf dem Dampfbade unter Rühren vorsichtig zur Staubtrockene ein.

Eine wiederholte Behandlung des verriebenen Produktes mit wasserfreiem Alkohol oder besser Chloroform entnahm dem Salzgemenge das Chlormethylat und befreite es gleichzeitig von den anorganischen Salzen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels und Abpressen auf Tonteller konnte es aus überschmolzener Lösung durch Zusatz von Wasser oder Alkohol, langsames Abdunsten an mässig warmem Orte und Einstellen in den Absaugeexsikkator in Form prächtiger, farbloser, strahliger Nadeln gewonnen werden.

Die schönste Krystallisation ruft das unter dem Jodmethylat des 3-Chlorpyrazols beschriebene Alkoholätherverfahren hervor. Der dichtflockige Niederschlag verwandelt sich hierbei allmählich in Nester seideglänzender Krystallnadeln von blendender Weisse.

b. Eine andere Methode ermöglicht die Gewinnung des Chlormethylates unter Beibehaltung des obigen Molekularverhältnisses durch vorsichtiges längeres Erhitzen auf dem Ölbade am Rückflusskühler auf ca. 120—125°; die Nachbehandlung entspricht der obigen.

Unterbricht man hierbei den Prozess sehr bald und untersucht man eine entnommene Probe, so gelingt die Isolierung von drei Körpern.

Erstlich gewinnt man bereits gebildetes Chlorpyrazol nach Ausschüttelung der in Wasser gegossenen Probe mit Äther, ferner zwei in wässeriger Lösung befindliche Körper — Chlormethylat und noch unverändertes Isopyrin —, deren Trennung nach Abdampfen der neutralisierten Lösung zur Staubtrockene auf Grund ihres verschiedenen Verhaltens zu Äther und Toluol gelingt. Diese Lösungsmittel nehmen das Isopyrin auf und hinterlassen das Chlormethylat.

Die Identifizierung beider erfolgt auf Grund bezüglicher Reaktionen. Es ist damit zugleich ein Weg zur Trennung dieser Körper aus Gemischen gegeben.

c. Der dritte für Darstellungen in Laboratoriums sehr zu empfehlende, jedoch kostspieligste Weg führt über das Jodmethylat in quantitativer Ausbeute zum Chlormethylate.

Zu diesem Behufe wurde das Jodmethylat des 1-Phenyl 5-methyl 3-chlorpyrazols in wässeriger Lösung mit der fünffachen Menge von frisch gefälltem Chlorsilber zwei Stunden lang unter häufigem Umschütteln am Rückflusskühler gekocht. Hierbei wurde das Jod vom Chlor in fortschreitendem Masse verdrängt; letzteres trat an die Stelle von Jod an den Stickstoff, ersteres an das aufnahmsfähige Silber, weshalb alsbald die Bildung von gelbem Jodsilber neben viel überschüssigem weissen Chlorsilber wahrgenommen werden konnte. Die erkaltete und völlig abgesetzte Lösung wurde schliesslich nach ihrer Filtration zur Krystallisation eingedampft und ergab eine reinweisse, sofort analysenreine Krystallmasse.

Dieses Verfahren bietet also ausserdem noch den Vorteil, dass es unbegleitet von Zersetzungserscheinungen verläuft, was zur Folge hat, dass eine schwache Gelbfärbung, wie sie bei den anderen Methoden möglich ist, überhaupt nicht auftritt, da die Lösung des Chlormethylates im gegebenen Falle von anorganischer Substanz frei, ein Abdampfen zur Trockene nicht erforderlich macht, sondern nach Erreichung des die Krystallisation bedingenden Konzentrationsgrades der direkten freiwilligen Verdunstung überlassen werden kann.

Die Zersetzung des trockenen Produktes erfolgt sehr langsam, aber analytisch nachweisbar schon von 100° an. Der bei dieser Temperatur an der Substanz äusserlich noch nicht wahrnehmbare Beginn des Zerfalls wurde daher durch eine bei 100° ausgeführte Krystallwasserbestimmung festgestellt, deren Ausfall keinen Zweifel darüber aufkommen liess. Es konnte deshalb die Tatsache, dass in diesem Salze ein Molekül Krystallwasser enthalten ist, nur durch indirekte Analyse (Chlorbestimmung des wasserhaltigen Salzes) festgestellt werden. Die Beendigung der

Zersetzungserscheinungen bei der wasserfreien Substanz wird je nach dem vorsichtigen oder raschen Erhitzen früher oder später herbeigeführt. Ihr sichtbarer Zerfall kennzeichnete sich an meinem Produkte durch lebhaftes blasiges Aufschäumen bei 121°. Die Zersetzung vervollständigte sich innerhalb 140—175°. Dieses Verhalten steht in direktem Gegensatze zum glatten Smp. 117° des krystallwasserfreien Salzes in der 5-Reihe der Pyrazolone.

Die reinweissen, nadelförmigen Krystalle sind ausserdem hygroskopisch. Ein Versuch zeigte, dass sie nach Entfernung des Krystallwassers sehr bald unter Wiederaufnahme desselben aus der Luft in die wasserhaltige Form zurückkehren, was sich im vorliegenden Falle in Form federig-verzweigter durchsichtiger Krystallblättchen vollzog; andererseits verwittern sie bei längerer Aufbewahrung im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure.

Das Chlormethylat löst sich äusserst leicht in Wasser und Alkohol, auch in Chloroform und Eisessig, unlöslich ist es in Äther.

Die Krystalle besitzen einen bitteren Geschmack.

Die beiden Chlormethylate der 3- und 5-Reihe ähneln sich aber auch bezüglich ihrer Reaktionsfähigkeit. Diese wird für das Chlormethylat des 1-Phenyl 5-methyl 3-chlorpyrazols durch folgende Reaktionen erwiesen:

Quecksilberchloridlösung gibt sofort eine weisse, salzsaure Ferrocyankaliumlösung eine ebenfalls weisse, Ferridcyankaliumlösung eine blaugrüne Fällung; Phosphorwolframsäure ruft eine gallertige Ausscheidung, Bromwasser einen gelblichen, erst nach reichlichem Zusatz nicht mehr verschwindenden Niederschlag hervor. Platinchloridlösung erzeugt sofort braungelbe, Goldchloridlösung gelblichweisse Nädelchen. Pikrinsäurelösung gibt einen gelben Niederschlag. Sämtliche Reaktionen beziehen sich auf wässerige Lösungen des Salzes.

Identifiziert kann eine reine Chlormethylatlösung bei Unterscheidung von Isopyrin durch ihr Verhalten zu wässeriger Eisenchloridlösung werden. Es tritt hierbei keine Spur einer Rotfärbung ein, während die letztere für das Isopyrin charakteristisch ist.

Chlorbestimmung.

Die Chlorbestimmung des wasserhaltigen Produktes ergab das Vorhandensein eines Moleküles Krystallwasser; die Fällung des Chlors erfolgte aus wässeriger Lösung mittelst Silbernitrat.

0,3476 g Substanz ergaben für 1 Atom Cl = 0,1885 g Ag Cl.

Berechnet:	Gefunden:
für 1 Cl = 13,60 %.	Cl = 13,46 %.

Platindoppelsalz:

$(C_{10} H_9 N_2 Cl CH_3)_2 Pt Cl_6$.

Beim Versetzen einer konzentrierten mit Salzsäure angesäuerten wässerigen Lösung des 1-Phenyl 5-methyl 3-chlorpyrazol-Chlormethylates mit konz. Platinchloridlösung fällt sofort ein dichter, gelblicher Niederschlag, aus welchem sich nach Lösung in viel heissem Wasser beim langsamen Erkalten wohlausgebildete, rot bis gelbbräunliche Krystalle in Form federiger Blättchen in guter Ausbeute ausscheiden.

Der Körper löst sich nur sehr schwer in kaltem Wasser und besitzt den gleichen Smp. wie das korrespondierende Salz in der 5-Reihe, nämlich 218° C., wobei er sich zersetzt.

Platinbestimmung.

0,1396 g Substanz lieferten 0,0334 g Pt.

Berechnet:	Gefunden:
Pt = 23,69 %.	Pt = 23,92 %.

Umwandlung des Chlor- und Jodmethylates in Isopyrin.

Das Chlormethylat zeigt, wie nachgewiesen, die Eisenchloridreaktion des Isopyrins nicht mehr. Es liess sich deshalb leicht konstatieren, ob sich dasselbe ebenso wie das Isomere in der 5-Reihe in das entsprechende Antipyrin überführen lassen würde. Das Experiment zeigte, dass letzteres der Fall ist.

Versuch 1. — Die mit einem Überschusse stark verdünnter absolut alkoholischer Kalilauge versetzte absolut alkoholische Chlormethylatlösung wurde kurze Zeit auf dem Dampfbade am Rückflusskühler gekocht. Nach dem Abdestillieren des alkoholischen Filtrats hinterblieb eine ölige Masse, welche nach längerer Dampfbadbehandlung durch Chloroform von anorganischer Substanz befreit wurde.

Das Filtrat überliess ich der langsamen Krystallisation, wobei Krystalle erzielt wurden, die alle Reaktionen des Isopyrins und dessen Smp. 113° C. zeigten.

Versuch 2. — Zum gleichen Endresultate führte ein analoger Versuch, welcher sich vom vorhergehenden lediglich durch die Art der Beseitigung des anorganischen Salzes unterschied, was hier durch Einleiten von Kohlensäure in die Lösung durchgeführt wurde.

Versuch 3. — A. Michaelis und R. Pasternack konstatierten seiner Zeit weiter, dass beim Schütteln einer wässerigen Chlormethylatlösung des 1-Phenyl 3-methyl 5-chlorpyrazols mit einem Überschusse von frisch gefälltem Silberoxyd alsbald ein alkalisches Filtrat entstehe, in welchem ohne weiteres kein Chlor mehr nachweisbar sei. Es müsse deshalb an die Stelle des am Stickstoff in 2-Stellung befindlichen Chloratoms eine die starke Basizität bedingende Hydroxylgruppe getreten sein.

Bei den engen Beziehungen, welche beide Pyrazolon-Gruppen verbinden, war die Wahrscheinlichkeit sehr gross,

dass dieser für mich wichtige Grundversuch auch bei den 3-Pyrazolonen erfolgreich verläuft.

Ich ging zuerst vom Jodmethylate des 3-Chlorpyrazols aus, dessen erwärmte Lösung längere Zeit mit frisch gefälltem, gut gewaschenem Silberoxyd im vierfachen Überschusse behandelt wurde.

Das Filtrat zeigte, dem bezüglichen Verhalten der 5-Pyrazolone entsprechend, eine stark alkalische, aber keine direkte Halogenreaktion. Ein Teil dieses Filtrates wurde auf dem Wasserbade vorsichtig bis zur beginnenden Krystallisation eingeengt.

Eine erneute Kontrole mit Kurkumapapier, welche mit der wässerigen Lösung einer Probe des obigen Konzentrationsproduktes vorgenommen wurde, ergab das Verschwinden der alkalischen und das Auftreten einer Chlorreaktion; ausserdem zeigte die Lösung eine blutrote Färbung mit Eisenchlorid. Eine Erklärung dieser Erscheinungen bot auf Grund ähnlicher Vorgänge bei den 5-Pyrazolonen keine Schwierigkeiten. Entsprechend dem unter dem Kapitel über das Chlormethylat geschilderten Trennungswege von in einer Mischung befindlichem Isopyrin und Halogenalkylat, vermochte ich die Isolierung von Chlormethylat und Isopyrin leicht herbeizuführen und zu beweisen.

Der zweite Teil der alkalischen Lösung des Methylhydroxyds des 3-Chlorpyrazols wurde vor der Weiterbehandlung mit verdünnter Salzsäure neutralisiert. Es geht alsdann in das Chlormethylat über, neben dem kein Isopyrin vorhanden ist, da durch Eisenchlorid keine Farbenreaktion eintritt.

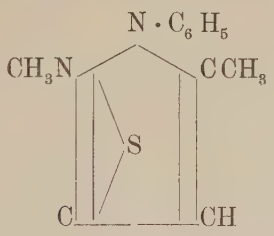
Der einwandsfreie Nachweis des Chlormethylats wurde durch Überführung des Produktes in ein Platindoppelsalz erbracht, welches sich mit dem bereits besprochenen Platindoppelsalz des Chlormethylates des 1-Phenyl 5-methyl 3-chlorpyrazols vollkommen identisch erwies und demzufolge den Smp. von 218° zeigte. Die

gleichen Versuche wurden anstatt mit Jodmethylat von mir auch mit demselben Erfolge an dem Chlormethylat vorgenommen.

Es zeigte sich somit, dass eine wechselseitige Überführung von Isopyrin und seinen Halogenmethylaten durchführbar ist, und dass hierbei intermediär eine Ammoniumhydroxydverbindung gebildet wird.

Isothiopyrin.

1-Phenyl 2,5-dimethyl 2,3-thiopyrazol.



$C_{11}H_{12}N_2S = 204{,}0$ Mol.-Gew.

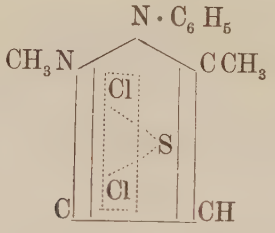
Die vom vorigen Kapitel aufgedeckten Wechselbeziehungen zwischen Halogenmethylaten und Isopyrin bilden zugleich eine Überleitung zum Isothiopyrin, in welchem der Sauerstoff des Isopyrins durch Schwefel ersetzt ist. Ich ging hierbei von dem beschriebenen Chlormethylat aus.

Die Isothiopyrinbildung tritt ein, wenn wasserfreie alkoholische Lösungen einerseits des vorgenannten Körpers, andererseits von überschüssigem Kaliumsulfhydrat zusammen gegeben werden.

Das letztere ist für den jedesmaligen Gebrauch stets frisch zu bereiten, was am besten in der Weise geschieht,

dass in eine mit wasserfreiem Alkohole in der Kälte hergestellte und filtrierte, ihrem annähernden Gehalte nach bekannte konzentrierte Ätzkalilösung trocknes Schwefelwasserstoffgas bis zur Sättigung eingeleitet wurde.

Die Zugabe der berechneten Menge Kaliumsulfhydratlösung hat allmählich und unter Umrühren zu erfolgen. Der Eintritt der Reaktion wird durch eine merkliche Temperaturerhöhung im Zusammenhange mit gleichzeitiger und reichlicher Chlorkaliumabscheidung angezeigt.



Die chemische Umsetzung beruht auf dem Austausch der beiden Chloratome durch ein Schwefelatom, einer Art von innerer Anhydridbildung vergleichbar.

Die durch ein doppeltes Filter gegossene und dadurch vom Chlorkalium befreite, schwach gelbgefärbte Flüssigkeit wurde unter häufigem Umschütteln so lange mit trockenem Kohlensäuregas behandelt, bis eine entnommene Probe durch letzteres nicht mehr getrübt wurde.

Die Trennung von abgeschiedenem Kaliumkarbonat erfolgte durch Absaugen bei doppeltem Filter. Nach mehrmaligem Extrahieren des gelbgefärbten Filterrückstandes mittelst wasserfreiem Alkohol wurden die vereinigten Filtrate auf dem Wasserbade am abwärts gerichteten Kühler eingeengt und schliesslich offen verdampft.

Es hinterblieb eine leicht anschiessende, braunkrustige Krystallmasse, mit dem Geruch nach Schwefelalkyl.

Die Behandlung der kochenden wässerigen Lösung mit chemisch reiner Tierkohle lieferte ein klares Filtrat.

Nach dem Verdunsten auf dem Wasserbade wurde der Rückstand in heissem Toluol gelöst, um den Rest anorganischer Substanz zu beseitigen. Aus dieser Lösung setzten sich verhältnismässig rasch wohl ausgebildete, stark lichtbrechende analysenreine Krystalle an dem unteren Teile und den Wänden des Gefässes fest. Sie gehörten dem monoklinen System an und gaben sich als das gesuchte Isothiopyrin zu erkennen.

Bezüglich ihrer erreichbaren Grösse sind die Krystalle mit denen des 5-Thiopyrins nicht zu vergleichen.

Die Verwertung der obigen Vorschrift zu Kaliumsulfhydrat für die Thiopyrinbildung schliesst nicht nur die sonst leicht nebenher verlaufende Bildung von Kalilauge und damit von Isopyrin völlig aus, sondern führt auch die Erzielung einer nach dem Bindewald'schen Thiopyrinverfahren nicht ermöglichten reichen Ausbeute herbei.

Eine Kontrolle hinsichtlich eines eventuellen Isopyringehaltes kann äusserlich durch die Eisenchloridreaktion erbracht werden.

Isopyrinfreies Isothiopyrin zeigt, wie im gegenwärtigen Falle, lediglich die Farbe der zugebrachten Eisenchloridlösung; auch Natriumnitrit erzeugt in essigsaurer Lösung keine grüne Färbung.

Im Einklange mit den beim 5-Thiopyrin beobachteten Erscheinungen ist auch hier eine Thiopyrinbildung direkt aus dem Isopyrin unter Umgehung des Isopyrinchlorids nicht durchführbar gewesen.

Charakteristisch für das Isothiopyrin ist der sofortige Ausfall eines gelben Additionsproduktes beim Versetzen einer konzentrierten wässerigen Lösung mit schwefliger Säure.

Schon die Annäherung von Dämpfen dieser Säure ruft ein gelbes, jedoch wieder verschwindendes Anlaufen der Thiopyrinlösung hervor, bei grösserer Verdünnung erfolgt der Ausfall des Niederschlags langsamer, wie beim 5-Thiopyrin.

Ein weiteres besonders hervorstechendes Charakteristikum ist der fleischfarbige Niederschlag, welchen Chlorgoldlösung in der wässerigen Lösung erzeugt. Hieran schliessen sich noch viele andere Reaktionen, welche das Isothiopyrin als einen sehr reaktionsfähigen Körper erscheinen lassen, beziehungsweise seine basische Natur beleuchten.

In wässeriger Lösung bildet es mit Bromwasser einen anfänglich leicht wieder verschwindenden, dichten, schwefelgelben Niederschlag, mit Quecksilberchlorid und ebenso mit salzsaurer Ferrocyankaliumlösung eine weisse, mit Ferridcyankaliumlösung eine blaugrüne Fällung. Platinchloridlösung erzeugt sofort einen gelben, Phosphorwolframsäure einen opalisierenden und Pikrinsäure einen gelblichen Niederschlag.

Mit Natrium in absolut alkoholischer Lösung gekocht, hinterbleibt nach Aufnahme in Wasser, Zusatz von Schwefelsäure und Abdampfen des Alkohols eine Flüssigkeit, welche mit einem Tropfen Kaliumbichromatlösung versetzt, eine karmoisinrote Färbung annimmt.

Das Isothiopyrin bildet farblose, glänzende, stark irisierende, monokline Krystalle vom Smp. 136°, welche, im trocknen Reagensrohre erhitzt, zu einem farblosen Öle schmelzen, das nach dem Erkalten wieder krystallinisch erstarrt.

Isothiopyrin löst sich sehr schwer in kaltem Wasser; in heissem Wasser verhältnismässig leicht, scheinbar aber schwerer als das Thiopyrin der 5-Reihe; schwer (zum Teil erst in der Wärme) wird es ferner von wasserfreiem Benzol, Toluol, Schwefel- und Tetrachlorkohlenstoff, Amylalkohol, Natron und Kalilauge aufgenommen; in Äther, Petroläther und Ligroin ist es unlöslich; sehr leicht löslich hingegen in Alkohol, Chloroform, verdünnten Säuren und Eisessig.

Der Körper wird am besten aus heissem Wasser, Chloroform, Toluol oder Tetrachlorkohlenstoff umkrystallisiert.

I. Stickstoffbestimmung.

Dieselbe wurde nach Dumas unter Vorlage zweier reduzierter Kupferspiralen ausgeführt.

0,1508 g Substanz lieferten bei 17° unter 752,5 mm Druck 18 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
N = 13,72 %.	N = 13,71 %.

II. Schwefelbestimmung.

Dieselbe erfolgte nach Carius mittelst rauchender Salpetersäure im Rohre nach Erhitzen auf 250° C.

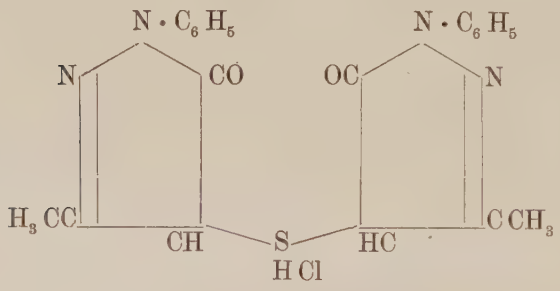
0,2033 g Substanz lieferten 0,228 g $BaSO_4$.

Berechnet:	Gefunden:
S = 15,69 %.	S = 15,46 %.

Salzsaures Thiophenylmethylpyrazolon.

Einwirkung von Thionylchlorid auf 1-Phenyl 3-methyl 5-pyrazolon.

4-Thio- bis 1-Phenyl 3-methyl 5-pyrazolon.



$C_{20}H_{19}N_4SO_2Cl = 414{,}5$ Mol.-Gew.

Die Einwirkung von Thionylchlorid auf 5-Pyrazolone ist bereits eingangs in kurzen Umrissen skizziert, es mögen daher an dieser Stelle die eingehenderen Schilderungen des Einwirkungsverlaufes und der Natur des Körpers Aufnahme finden.

Entgegen der ersten Annahme ergab sich der Körper als salzsaures Thiophenylmethylpyrazolon.

Die schwankenden Analysenresultate wurden erst vermieden, als ich nach dem Umkrystallisieren des Körpers aus salzsäurehaltigem Alkohole ein geeignetes Reinigungs- und Trocknungsverfahren — Behandlung im Kohlensäurestrom etc. — befolgte.

Seine Darstellung wurde nach zwei Methoden ermöglicht, die jedoch hinsichtlich ihrer Ausbeute differieren.

a) Im ersten Falle gelangte man bei kleiner Ausbeute leicht und rasch zu einem sehr schön krystallisierenden, aber nicht völlig reinem Produkte, da ihm noch das die schöne Krystallisation bedingende Thionylchlorid anhaftet. Ich leitete den Versuch so, dass ich 2,5 g chemisch reines 1-Phenyl 3-methyl 5-pyrazolon möglichst rasch in 5 g Thionylchlorid zur Lösung brachte, wozu sich die Verwendung eines weiten Reagensglases empfiehlt. Bedingung ist in diesem Falle ein kräftiges Umschütteln des mit einem Chlorcalciumrohre versehenen Gefässes. Es resultierte eine erst blaugefärbte, später gelbliche, ölige Masse, welche unter zunehmender Zähflüssigkeit schliesslich zu blendendweissen, erst drüsenförmig anschiessenden, nach einmaligem Umkrystallisieren aus 50 % Alkohol seideglänzenden langen Nadelbüscheln erstarrte. Absaugen auf dem Nutschtrichter unter Ätherzusatz befreite sie fast vollständig vom anhaftenden Thionylchlorid, worauf sie auf Tontellern getrocknet wurden.

Sichere Resultate, welche die Anwesenheit von unverändertem Pyrazolon völlig ausschliessen, liefert aber nur die folgende Methode, bei welcher:

b) 17,41 g 1-Phenyl 3-methyl 5-pyrazolon und 17,85 g Thionylchlorid in Reaktion treten.

Das Pyrazolon wurde in 80 g alkohol- und wasserfreiem Chloroform im abgesprengten, mit hohem Steigrohre oder Rückflusskühler versehenen Kolben auf dem Wasserbade bis zur Lösung erwärmt und die erforderliche Menge mit Chloroform verdünnten Thionylchlorids nach der Wiederabkühlung der Lösung langsam und unter Umschütteln zugetropft. Nach ca. einer halben Stunde nahm man den Kolben vom Wasserbade weg und stellte die Lösung über Nacht bei Seite.

Die Masse erstarrte innerhalb dieser Zeit zu einem Konglomerate bläulichweisser verfilzter Nadeln. Wendet man weniges Chloroform an, wie oben vermerkt, und

unterlässt man die Chloroformverdünnung des Thionylchlorids, so gelangt man rascher zum Ziele. Es treten hierbei nach jedesmaliger Zugabe des letzteren Körpers eigenartige Farbreaktionen auf.

Die anfänglich bläuliche Flüssigkeit beginnt sich zu röten und erstarrt nach ca. 1/4 Stunde bei Abkühlung.

Es entsteht eine gelbliche bröckelnde Masse, welche, wiederholt mit Äther gewaschen, getrocknet und aus salzsäurehaltigem Alkohol umkrystallisiert, im Absaugeexsikkator aufbewahrt wird.

Man erhielt das Produkt auch aus konz. alkoholischer Lösung auf Zusatz von viel Äther.

Die freie Base wurde durch Lösung des salzsauren Thiophenylmethylpyrazolons im Ammoniak oder sehr verdünnter Natronlauge und Ausfällen mit Essigsäure erhalten. Sie besitzt eine schwächere Krystallisationsenergie.

I. Kohlenwasserstoffbestimmungen von $C_{20}H_{18}N_4SO_2 \cdot HCl$

vorgenommen in einem mit Kupferoxyd und Bleichromat gefüllten Rohre unter Vorlage zweier reduzierter Kupferspiralen bezw. einer Silberspirale.

a. Kohlenstoffbestimmung.

I. 0,2005 g Substanz gaben 0,4253 g CO_2
II. 0,1834 g „ „ 0,3910 g CO_2.

b. Wasserstoffbestimmung.

I. 0,2005 g ergaben 0,088 g H_2O
II. 0,1834 g „ 0,0818 g H_2O.

II. Stickstoffbestimmung.

I. 0,1428 g Substanz lieferten bei 766 mm Druck und 25° C. = 17 ccm N.

II. 0,2077 g Substanz lieferten bei 768,5 mm Druck und 20° C. = 24 ccm N.

III. Chlorbestimmung nach Carius (bei 210°).

0,1697 g Substanz lieferten 0,0565 g Ag Cl.

IV. Schwefelbestimmung nach Carius (bei 210°).

0,1473 g Substanz gaben 0,0796 g $BaSO_4$.

Zusammenstellung.

Berechnet:	Gefunden:	
	I.	II.
C = 57,9 %	57,85 %	58,13 %
H = 4,58 %	4,87 %	4,97 %
N = 13,51 %	13,40 %	13,38 %
Cl = 8,56 %	8,23 %	
S = 7,72 %	7,42 %	

Das salzsaure Thiophenylmethylpyrazolon stellt reinweisse, voluminöse, verfilzte Krystalle dar, deren Schmelzpunkt unscharf zwischen 208—210° liegt, von wo ab sich der Körper zersetzt. Die Krystalle lösen sich leicht in Methyl-, Äthyl- und Amylalkohol, sowie in Anilin, Chloroform, Eisessig; schwerer in Aceton und Toluol, sehr schwer in Äther und Schwefelkohlenstoff.

Das Pyrazolon krystallisiert ausser aus Thionylchlorid noch sehr gut aus Eisessig in langen, farblosen, fast spiessigen Nadeln; ferner gut aus Äthyl- und Amylalkohol nach Zugabe von wenig verdünnter Salzsäure, nur zögernd aus Toluol.

Zum Zwecke der Kontrolle wurde die nach dem Verfahren von K. Buchka und Chr. Sprague gewonnene Verbindung dargestellt und unter Benutzung dieser Vorschrift wie folgt verfahren:

Es war vor allem frisch hergestellter Chlorschwefel nötig. Zu diesem Behufe wurde eine Lösung von einfach Chlorschwefel mit gut getrocknetem Chlorgase bei einer + 6° C. nicht überschreitenden Temperatur gesättigt, was einen Zeitraum von vier Stunden in Anspruch nahm.

Nachträglich durchgeleitete Kohlensäure verdrängte das im Überschusse vorhandene Chlor. Im Verlaufe der Operation trat eine wesentliche Volumvermehrung ein, während die Farbe von gelb in braunrot umschlug.

Zwei Moleküle des technischen Pyrazolons wurden in so viel Chloroform gelöst, dass nach Abkühlung eine Ausscheidung nicht mehr eintrat.

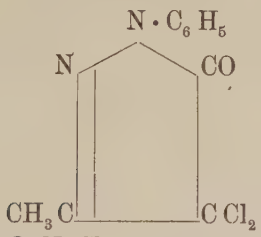
Das zur Reaktion erforderliche Molekül des zweifach Chlorschwefels befand sich gleichfalls in Chloroformlösung.

Die unter Kühlung zusammengegebenen Lösungen erzeugten das Chlorhydrat des Thiophenylmethylpyrazolons nach Verlauf mehrerer Stunden; seine Bildung kennzeichnete sich im Erstarren der Masse.

Die Eigenschaften des aus 50 % Alkohol wiederholt umkrystallisierten Produktes ergaben eine vollständige Übereinstimmung mit dem von mir hergestellten Chlorhydrat des Thiophenylmethylpyrazolons.

Bildung von 1-Phenyl 4-dichlor 3-methyl 5-pyrazolon.

Einwirkung von Sulfurylchlorid auf 1-Phenyl 3-methyl 5-pyrazolon.



$C_{10} H_8 O_0 N_2 Cl_2 = 242$ Mol.-Gew.

Ein zweites dem Thionylchlorid verwandtes Säurechlorid, das Sulfurylchlorid, wurde gleichfalls mit technischem Pyrazolon in Reaktion gebracht. Es konnte auf diese Weise entweder ein Sulfurylderivat des Pyrazolons entstehen, oder auch ein einfaches Chlorderivat.

In der Tat führte der Versuch zur Bildung des 1-Phenyl 3-methyl 4-dichlor 5-pyrazolons.

Unter heftiger Reaktion tritt bei Zusammengabe von 3,1 g techn. Pyrazolon und 4 g Sulfurylchlorid Lösung und sofortige Bildung eines in grossen wohlausgebildeten Prismen krystallisierenden Körpers ein, welche ein kurzes Erwärmen auf dem Wasserbade am Rückflusskühler bis zum völligen Erstarren der Masse vervollständigt. Durch Destillation mit Wasserdämpfen wurde der schwer übergehende Körper gereinigt.

Er war unlöslich in Wasser, Säuren und Alkalien, leicht lösten ihn Alkohol, Äther und Chloroform. Sein Schmelzpunkt lag bei 62,5 °. Die Krystalle nahmen rasch einen gelblichen Farbton an.

Kochende Natronlauge nahm ihn leicht auf, in der Lösung war Chlor nachweisbar, ebenso leicht wurde ihm das Chlor beim Erhitzen mit Anilin entzogen.

Die Verbindung zeigte sich demnach mit der seinerzeit aus techn. Pyrazolon und Phosphorpentachlorid gewonnenen identisch.

Litteratur der 3-Pyrazolone.

№	Bezeichnung.	Autor.	Ann. d. Chem.	Ber. d. d. ch. Ges.	Journ. f. pr. Chem. [2]	Chemiker-Zeitung	Bemerkungen.
1	1-Phenyl 3-pyrazolon	Emil Fischer	**239** p. 201				
		Fr. Stolz		**27** p. 408			
		„		**28** p. 626			
		C. F. Böhringer & Söhne		**24** Ref. 234			C. F. Boehringer & Söhne. D.R.P. Nr. 53834 d. d. 24.10.1889
		W. Krauth & Pfleger				1893 p. 1637	D.R.P. Nr. 71253 d. d. 22.3.1892
		R. v. Rothenburg		**26** p. 2974			
		„		**27** p. 947 u. 1099			
		C. Harries & Gg. Loth		**29** p. 519			
2	1-Phenyl 2-acetyl 3-pyrazolon	„		**29** p. 520			
3	1-Phenyl 2-äthylcarbonat 3-pyrazolon	L. Lederer					Cohn, Pyrazolderivate p. 297
4	1-Phenyl 2-methyl 3-pyrazolon	„		**24** Ref. 234			C. F. Boehringer & Söhne. D.R.P. Nr. 53834 d. d. 24.10.1889
5	1-Phenyl 2-methyl 4,5-campho 3-pyrazolon	Wahl		**32** p. 1989			
6	1-Phenyl 4,5-campho 3-pyrazolon	„		„			
7	1-Phenyl, 4,5-campho 3-benzoyloxypyrazol	„		„			

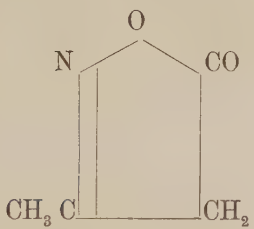
№	Bezeichnung.	Autor.	Ann. d. Chem.	Ber. d. d. ch. Ges.	Journ. f. pr. Chem. [2]	Chemiker-Zeitung	Bemerkungen.
8	1-Phenyl 4-brom 3-pyrazolon	E.Fischer&O.Knoevenagel	**239** p. 200	**20** Ref. 424			
9	1-Phenyl 4-nitro 3-pyrazolon	L. Lederer					Cohn, Pyrazolderivate p. 435
10	1-Phenyl 5-methyl 3-pyrazolon	„		**25** Ref. 376	**45**(2) p. 90		Höchst a. M., D. R. P. Nr. 64444 5. Zus. zu Nr. 26429
		F. Stolz			**55**(2) p. 164		
11	1-Phenyl 2,5-dimethyl 3-pyrazolon-[Isopyrin]	L. Lederer		**25** Ref. 376	**45**(2) p. 91	1891 p. 1831	
		Böhringer & Söhne Waldhof bei Mannheim		**24** Ref. 234			D. R. P. Nr. 53834 d. d. 24. 10. 1889, Boehringer & Söhne.
		Höchst a. M. Farbwerke		**25** Ref. 883		1892 p. 1564	D.R.P. Nr. 64444 d. d. 9. 10. 1891 5 Zus. zu Nr. 26429 Höchst a. M.
12	1,5-Diphenyl 3-pyrazolon	L. Knorr		**20** p. 1107			
		L. Knorr & P. Duden		**25** p. 759			
		„ „		**26** p. 109			
		L. Lederer			**45**(2) p. 87		
		L. Knorr & P. Duden					Dissert. Jena 1892 p. 22.
13	1,5-Diphenyl 2-methyl 3-pyrazolon	L. Knorr & P. Duden		**26** p. 110			Dissert. Jena 1892 p. 24.

B.

Isoxazolone.

II.

Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf γ-Methylisoxazolon.



$C_4 H_5 O_2 N$ = 99,0 Mol.-Gew.

Diese Verbindung wurde zuerst von Hantzsch beschrieben: Sie geht aus der Einwirkung von Hydroxylamin auf Acetessigester in alkalischer und unter gewissen Bedingungen auch aus neutraler Lösung hervor, während die saure Lösung andere Produkte erzeugt.

Entsprechend den genaueren Angaben dieses Autors[6] wurde diese mit dem Phenylmethylpyrazolon enge verwandte Verbindung (Smp. 169°) von mir dargestellt, um als Grundlage für Einwirkungsversuche mit Phosphoroxychlorid zu dienen.

Die bei der erstmaligen Darstellung erzielte Ausbeute war sehr befriedigend. Um so auffallender war die Tatsache, dass spätere Darstellungsversuche des Produktes die zuerst beobachtete Ergiebigkeit teils nicht annähernd erreichten, teils vollständig versagten, wiewohl hierbei

[6] Hantzsch, Ber. d. d. chem. Ges. 24 p. 495.

genau die gleichen Mengenverhältnisse zur Anwendung gelangten. Eine genügende Erklärung dieser rätselhaften Erscheinung wusste ich nicht zu finden, vermutete sie jedoch dem Umstande zuschreiben zu müssen, dass hierbei unkontrollierbare Temperaturvorgänge eine entscheidende Rolle spielen, deren Wirkungen sich unseren Beobachtungen entziehen. Diese Auffassung unterstützten noch andere Vorgänge, welche sich beim Studium obiger Vorschrift (Proben mit den verschiedensten Molekularverhältnissen und Lösungsmitteln, wie Eisessig, wasserfreiem Alkohol etc.) oft in völlig überraschender Weise abspielten. Ich hebe hier die Beobachtung flaumartiger Anflüge hervor, welche sich rasch durch die ganze Flüssigkeit verbreiteten und eine butterartige Konsistenz besassen. Das entstandene Produkt erwies sich jedoch in keiner Weise mit dem zu erwartenden Methylisoxazolon identisch. Die schwierigen Darstellungsverhältnisse dieses Körpers wurden auch von anderer Seite, so z. B. von Uhlenhuth[7] beobachtet und veranlassten mich, eine andere Methode durchzuproben.

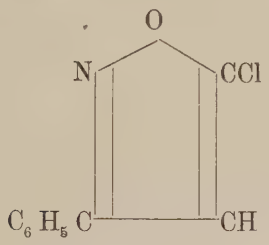
Wie ich fand, verbürgt eine sichere Gewinnung von Methylisoxazolon nur eine Vorschrift des eben genannten Autors, welche aber andererseits wieder den Nachteil hat, dass hier wegen leicht eintretender Verharzung nur mit sehr kleinen Mengen gearbeitet werden darf und das erzielte Rohprodukt einer ziemlich umständlichen Reinigung zu unterwerfen ist.

Ich fühle mich um so mehr veranlasst, von einer eingehenden Beschreibung der hier kurz angeführten Darstellungsmethoden für Methylisoxazolon abzusehen, als meine mit Phosphoroxychlorid und Methylisoxazolon angestellten Einwirkungsversuche resultatlos verliefen, wiewohl ich die verschiedensten Temperatur- und Verdünnungsgrade in Anwendung brachte.

[7] R. Uhlenhuth, Ann. d. Ch. 296 p. 35. Inaug.-Diss. Halle 1896 p. 20. Herrn Dr. Uhlenhuth gestatte ich mir für die liebenswürdige Überlassung seiner Dissertation auch an dieser Stelle meinen besten Dank auszusprechen.

3-Phenyl 5-chlorisoxazol.

Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf γ-Phenylisoxazolon.



$C_9 H_6 O NCl$ — Mol.-Gew. 179,5.

γ-Phenylisoxazolon wurde, wie schon eingangs erwähnt, zuerst von Claisen und Zedel[8] und nach einer abgeänderten, wiewohl auf das gleiche Ausgangsmaterial — Benzoylessigester und Hydroxylaminsalz — aufgebauten Form von Hantzsch[9] in weit reicherer Ausbeute als das erste Mal erhalten.

Dieses letztere Verfahren legte ich auch meinen in diesem Abschnitte zu besprechenden Versuchen zu grunde.

6,95 g salzsaures Hydroxylaminsalz wurden in ca. 30 g Wasser zur Lösung gebracht und 19,2 g frisch destillierter Benzoylessigester darin suspendiert. Das Gemenge wurde auf dem Wasserbade bis zur Lösung erwärmt, welche durch Vermittelung von 95 % Alkohol herbeigeführt wurde. Im Verlaufe der Operation trat eine spontane Temperaturerhöhung ein; beim Erkalten erstarrte die Lösung zu einem Haufwerk rasch anschiessender, bereits völlig reiner und nahezu farbloser Nadeln, welche sich abgesaugt und auf Tonteller abgepresst, durch den Schmelzpunkt 152° als das gesuchte Phenylisoxazolon erwiesen.

Die Mutterlauge lieferte gleichfalls noch eine sehr ansehnliche Ausbeute.

---

[8] Claisen und Zedel, Ber. d. d. ch. Ges. 24 p. 140. Ann. d. Ch. 291 p. 70.
[9] Hantzsch, Ber. d. d. ch. Ges. 24 p. 502.

4,8 g des gewonnenen Phenylisoxazolon wurden nunmehr mit 7 g frisch destilliertem Phosphoroxychlorid (also molekulares Verhältnis = 1 : 1½) unter Zugabe eines Verdünnungsmittels — von 40 g wasser- und alkoholfreiem Chloroform oder wasserfreiem Ligroin, auch Benzol — innerhalb vierundzwanzig Stunden im Einschmelzrohre auf 100° erhitzt. Das braungefärbte Einwirkungsprodukt wurde in eine Krystallisierschale gegossen und zum Abdunsten des Verdünnungsmittels bei Seite gesetzt. Die filtrierte Lösung liess während dieser Zeit eine reichliche Menge von Krystallnadeln fallen, welche sich jedoch als unverändertes Isoxazolon erwiesen.

Dieser Umstand veranlasste die Erhöhung der Einwirkungstemperatur auf 150°. Der Rohrinhalt bestand diesmal aus einer schwarzgefärbten syrupartigen Masse, welche mit wasserfreiem Ligroin wiederholt ausgeschüttelt und nach kurzem Absitzen filtriert, vom Lösungsmittel durch langsames Abdunsten an der Luft befreit wurde. Sie hatte einen eigenartig gewürzigen, fenchelähnlichen Geruch. Aus konzentrierter Lösung setzten sich sehr bald flache, aus Öltropfen hervorgehende Krystallnadeln auf der Oberfläche und zuletzt auf dem Boden des Gefässes ab; die Ausbeute war ungenügend und der Körper zur quantitativen Analyse noch nicht rein genug, wiewohl er durch Abpressen auf Tonteller unter vorsichtigem Ligroinzusatz diesem Erfordernis ziemlich nahe kam. Zum erwünschten Ziele, sowohl in bezug auf Reinheit, wie ergiebige Ausbeute, verhalf erst die Wasserdampfdestillation, welcher das in wenig Chloroform gelöste, durch Sodalösung schwach alkalisierte, syrupöse, schwarzbraune Produkt nach der Befreiung von überschüssigem Phosphoroxychlorid unterworfen wurde.

Unter allmähliger Abscheidung eines festen schwarzen Harzes ging zuerst das wenige Chloroform, dann ein schwach gelbgefärbtes Öl sehr langsam über. Dasselbe erstarrte alsbald in der Vorlage (teilweise auch schon im Kühler) teils zu schön ausgebildeten Nadelkonglomeraten,

teils blieb es milchig in der wässerigen Flüssigkeit suspendiert. Nach Wegnahme des bereits erstarrten Anteiles wurde die Flüssigkeit nochmals mit Äther ausgeschüttelt und das getrocknete Filtrat der ätherischen Lösung abgedunstet, wobei schwach gelb gefärbte Krystalle erhalten wurden. Diese wurden zusammen mit dem ersten Anteile auf Tontellern wiederholt vorsichtig mit Ligroin abgepresst und des öfteren daraus umkrystallisiert.

Es setzten sich im Verlaufe der Verdunstung schneeweisse Krystalle von chemischer Reinheit ab.

Auf Grund einer Analyse wurde der Körper als 3-Phenyl 5-chlorisoxazol erkannt. Die Ausbeute ergab in einem Falle 1,3 g aus 4,8 g des angewandten Phenylisoxazolons, bei einem anderen Versuche aus 18,00 Ausgangsprodukt sogar 8 g; doch ist sie im allgemeinen variabel.

Das Phenylchlorisoxazol stellt leichte, weisse oben lanzettlich zugespitzte und sehr spröde Nadeln dar, welche eine bedeutende Länge erreichen können. Sie besitzen einen an Chloracetophenon erinnernden Geruch, welcher beim Erhitzen mit Kalilauge stark fenchelartig wird. Es wirkt auf Nasen- und Augenschleimhäute ein, wenn auch nicht in dem Masse, wie dies beim Chloracetophenon stattfindet, insbesondere ist der Geruch am gutgereinigten Produkt nur mehr sehr wenig bemerkbar, was zur Annahme berechtigt, dass er durch nebenbei gebildete acetophenonartige Zersetzungsprodukte hervorgerufen wird, welche dem Körper durch alle Reinigungen folgen.

Der Schmelzpunkt des 3-Phenyl 5-chlorisoxazols liegt bei 47—48° C.; es ist im Äther, Benzol, Ligroin, Petroläther, Schwefelkohlenstoff und Toluol, ferner in Methyl-Äthyl- und Amylalkohol sehr leicht löslich, löslich auch in heissem Anilin, unlöslich in Wasser.

Seinem chemischen Charakter nach ist es eine äusserst schwache Base, welche wie alle Isoxazole in Alkalien unlöslich ist.

Die nebenher verlaufende Bildung acetophenonartiger Produkte liess anfänglich Zweifel betreffs seiner Konstitution aufkommen; es frug sich, ob man es nicht mit einem direkten Acetophenonderivat zu tun habe. Es wäre dies ja immerhin im Bereiche der Möglichkeit gelegen, zumal schon früher bei der Zersetzung von Isoxazolonen die Bildung acetophenonartiger Körper beobachtet wurde. Die Analyse des Körpers, vor allem sein genau zutreffender Stickstoffgehalt, sein Schmelzpunkt, (3-Phenyl 5-chlorisaxol 47—48°, Chloracetophenon 56—58°) die sich konform den Chlorpyrazolon vollziehende Art der Einwirkung und seine Krystallisation (3-Phenyl 5-chlorpyrazol lange Nadeln — Chloracetophenon: Tafeln) entschieden zu gunsten der theoretischen Annahme.

Analyse des Phenylchlorisoxazols.

Die Analyse dieses Körpers wurde absichtlich mit zwei verschieden gereinigten Proben ausgeführt, um eventuell wahrzunehmen, ob bei der Wasserdampfdestillation eine Veränderung des Produktes vor sich gehe. Es kann daher nicht überraschen, wenn das ohne obiges Reinigungsverfahren erzielte Produkt ein weniger günstiges Analysenergebnis lieferte. Der Ausfall der Analyse ermöglichte jedoch den sicheren Schluss, dass die Produkte vor und nach der Wasserdampfdestillation völlig identisch sind.

I. Chlorbestimmung des ohne Wasserdampfdestillation gewonnenen Isoxazols.

0,3468 g Substanz lieferten 0,2690 g Ag Cl.

Berechnet: % Cl = 19,77. Gefunden: % Cl 19,18.

Chlorbestimmung des analysenreinen Körpers.

0,3107 g Substanz lieferten 0,2450 g Ag Cl.

Berechnet:	Gefunden:
Cl = 19,77 %.	Cl = 19,50 %.

II. Stickstoffbestimmung nach Dumas.

I. 0,2460 g Substanz ergaben 17 ccm N bei 16° C. und 766 mm Druck.

II. 0,1854 g Substanz ergaben 12,3 ccm N bei 11° C. und 757 mm Druck.

Berechnet:	Gefunden:
N = 7,79 %.	I. N = 8,11 %, II. N = 7,98 %.

III. Kohlenwasserstoffbestimmung.

Die Verbrennung des Körpers wurde in einem mit Kupferoxyd und Bleichromat gefüllten Rohre unter Vorlage zweier reduzierter Kupfer- oder einer Silberspirale ausgeführt und verlief sehr rasch.

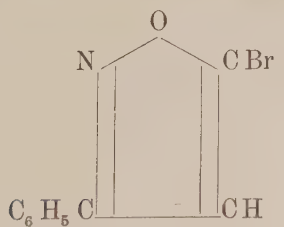
a. 0,1762 g Substanz lieferten 0,3887 g CO_2,

b. 0,1762 g „ „ 0,057 g H_2O.

Berechnet:	Gefunden:
C = 60,167 %	C = 60,166 %
H = 3,34 %.	H = 3,62 %.

3-Phenyl 5-bromisoxazol.

Einwirkung von Phosphoroxybromid auf γ-Phenylisoxazolon.



$C_9 H_5 O N Br$ — Mol.-Gew. 223,36.

Die Bildung von Phenylchlorisoxazol liess mit Bestimmtheit darauf schliessen, dass ein ähnlich gearteter Körper auch aus der Einwirkung von Phosphoroxybromid

auf γ-Phenylisoxazolon hervorgehen müsse. Diese Annahme erwies sich in der Tat als kein trügerischer Schluss.

Um einen Anhaltspunkt dafür zu gewinnen, ob sich die Operation auch nach Hinweglassung des Verdünnungsmittels — Benzol, Chloroform [Pictet], Ligroin etc. — ermöglichen lasse, versuchte ich neben dieser bisherigen Art der Einwirkung auch noch ein direktes Zusammenbringen der in Frage kommenden Komponenten unter Belassung aller sonstigen Verhältnisse.

Die Wasserdampfdestillation des gleichfalls syrupösen, entsprechend behandelten Reaktionsproduktes liess übereinstimmend mit dem beim Phenylchlorisoxazol gemachten Wahrnehmungen einen erst öligen, sehr bald erstarrenden Körper von gelblicher Farbe übergehen, welcher auch hinsichtlich seines Geruches und Schmelzpunktes mit dem Chlorprodukte eine überraschende Ähnlichkeit zeigte. Nach dem wiederholten Abpressen auf Tonteller mit Ligroin, Lösung in letzterem und langsamem Verdunsten dieses Filtrates, wurden schöngeformte, teils breitflächige und schuppig-gehäufte Krystalle, teils netzförmige Aggregate erzielt, aus welchen spitze Krystalle hervorschossen.

Der Smp. des Phenylbromisoxazols wurde mit demjenigen des Chlorproduktes fast übereinstimmend bei 48—49° C. gefunden; auch in seinem ganzen übrigen Verhalten ist es dem Phenylchlorisoxazol durchaus ähnlich.

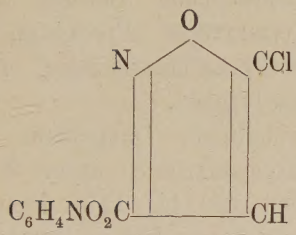
Brombestimmung.

0,3007 g Substanz lieferten 0,2486 g Ag Br.

Berechnet:	Gefunden:
35,53 % Br.	35,18 % Br.

3-Nitrophenyl 5-Chlorisoxazol.

Mononitroverbindung.



$C_9 H_5 N_2 O_3 Cl$.

Versetzt man 3 g Phenylchlorisoxazol, in wenig Alkohol gelöst, mit konzentrierter rauchender Salpetersäure im Überschusse, so findet sofort eine heftige von Erwärmung begleitete Reaktion statt. Nach dem Eingiessen der Reaktionsmasse in sehr viel kaltes Wasser schied sich die neue Verbindung in schwach gelb gefärbten, voluminösen, verfilzten Nadelbüscheln von zunächst eigentümlichen, taubenexkrementartigem Geruche aus, welch' letzterer erst nach öfterem Umkrystallisieren verschwand.

Die Analyse stellte fest, dass eine Mononitroverbindung des Phenylchlorisoxazols vorlag. Es ist ein in Wasser unlöslicher, in gewöhnlichem (95 %) Alkohol schwer-, in absolutem Alkohole verhältnissmässig leichtlöslicher Körper, welcher in der Flamme verpufft. Sein Schmelzpunkt liegt bei 188° C.

Stickstoffbestimmung.

I. 0,2700 g Substanz lieferten 28 ccm N bei 765,9 mm Druck und 16,5° C.

II. 0,2286 g Substanz lieferten 25,5 ccm N bei 761 mm Druck und 22,5° C.

Berechnet:	Gefunden:
N = 12,47 %.	I. N = 12,15 %, II. N = 12,62 %.

Einwirkung von Jodmethyl und anderen Einwirkungsprodukten auf 3-Phenyl 5-chlorisoxazol.

Um durch entsprechende Leitung des Prozesses eventuell zu antipyrinartigen Produkten zu gelangen, wurde versucht, das Phenylchlorisoxazol mit Halogenalkyl in Reaktion zu bringen.

Weder bei gewöhnlicher Temperatur, noch bei der Behandlung im Einschmelzrohre unter Zugrundelegung einer Temperatur von 100 bis 110° konnte eine Einwirkung des im Überschusse und in methylalkoholischer Lösung angewandten Jodmethyls konstatiert werden.

Eine anfängliche, durch Zusatz von wenig Äther nicht lösliche Ausscheidung verschwand nach Zugabe grösserer Mengen dieses Lösungsmittels und war vielleicht durch eine teilweise Verharzung des Phenylchlorisoxazols hervorgerufen.

Sucht man nach Gründen, welche den negativen Verlauf des Versuches aufzuklären vermögen, so nimmt man bei Betrachtung der Formel des Phenylchlorisoxazols wahr, dass hier das an Stelle der Imidgruppe der Pyrazolone befindliche Sauerstoffatom, umgeben von den vielen sauren Gruppen von entscheidendem Einflusse sein dürfte, da hierdurch der basische Charakter und damit eine Neigung zur Verbindungsfähigkeit nach jeder Richtung auf ein Minimum herabgedrückt wird.

Dieser Umstand macht sowohl die versuchte Anlagerung von Brom in petrolätherischer Lösung, wie auch die Salzbildung unmöglich.

Beim langen Erhitzen von Phenylchlorisoxazol mit konzentrierter Salzsäure im Einschmelzrohre auf 115° konnte nach dem Öffnen des Rohres eine Zersetzung nicht bemerkt werden; eine durchgreifende Zerstörung der Verbindung erfolgte erst bei ca. 140°, wobei einerseits Ammoniak bezw. Chlorammonium, nachweisbar durch das Nessler'sche Reagens, andererseits nicht isolierbare acetophenonartige Produkte gebildet wurden.

Vorliegende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium der Landes-Universität Rostock als Preisaufgabe der philosophischen Fakultät ausgeführt und mit dem vollen Geldpreise gekrönt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. A. Michaelis für die liebenswürdige Leitung dieser Arbeit auch an dieser Stelle meinen tiefgefühlten Dank zum Ausdruck zu bringen.